

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen – Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Polymorphismus der Serumparaoxonase bei 22 Familien aus Kreta

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Emmanuel ~~Stavroulakis~~
aus Charakas (Kreta)

*Diss. Erlangen
1984*



Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

POLYMORPHISMUS DER SERUMPARAOXONASE
BEI 22 FAMILIEN AUS KRETA

INAUGURAL -DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Emmanouil Stavroulakis
aus Charakas (Kreta)

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 6. FEB. 1984

In Dankbarkeit
Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>EINLEITUNG</u>	5
1. Historisches	5
2. Mittel für Pflanzenschutz und gegen tierische Schädlinge	5
3. Parathion, Paraoxon: Ein chemisch-physikalischer und toxikologisch vergleichender Parallelismus	6
4. Alkylphosphate und indirekte Parasymphomimetika	9
5. Paraoxon als irreversibler Hemmer der Cholinesterase	10
6. Paraoxon und die Paraoxonase	16
7. Parathion: Ein Begriff für die forensische Medizin	26
a) <u>E 605 als Gift in der Kriminalistik</u>	26
b) <u>Aufnahme, Toxizität</u>	27
c) <u>Verwandlungsprozeß von E 605 im Warmblüterorganismus</u>	28
d) <u>Resorption und Verteilung in Organen</u> <u>Elimination, Kumulation</u>	30
e) <u>Nachweismöglichkeiten durch:</u>	31
1) Extraktion und Anreicherung gereinigter Fraktionen	32
2) Chemische Methoden	32
3) Biologische Methoden	32
f) <u>Klinische Symptomatik</u>	33
1) Symptomatologie der akuten Intoxikation	33
2) Symptomatologie der chronischen Intoxikation	34

	Seite
g) <u>Therapie einer Parathion-Vergiftung</u>	35
h) <u>Sektionsbefunde</u>	36
I. <u>PROBLEMSTELLUNG</u>	39
III. <u>RASSISCHE DARSTELLUNG DES UNTERSUCHTEN KRETISCHEN</u>	42
<u>KOLLEKTIVS</u>	
1. Definitionen der Begriffe "Rasse" und "Art"	42
2. Die Großrassenkreise von heute	44
3. Der europide Rassenkreis	45
4. Die mediterrane Rasse und die Kreter	48
5. Die Herkunft der Kreter	50
6. Die morphologischen Rassenmerkmale der Kreter	60
IV. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	70
1. Kretische Familien als Probanden	70
2. Entnahme der Blutproben	70
3. Gewinnung der Seren, Aufbewahrung und Transport	71
4. Messung der Aktivität	71
5. Berechnung	74
6. Richtigkeitskontrolle	74
7. Erhebung, Erfassung und Auswertung der Daten	75
8. Ergebnisse der untersuchten Familien	77
a) <u>Messergebnisse</u>	77
b) <u>Verteilung der Variablen Alter und Paraoxonase-</u> <u>Gesamtaktivität des untersuchten Kollektivs</u>	81
c) <u>Das kretische Kollektiv und die intermediäre</u> <u>Vererbung der Paraoxonase nach der Gen-Kombi-</u> <u>nation des 2-Allele-Modells</u>	95
V. <u>DISKUSSION</u>	98
VI. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	110
VII. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	113

I. EINLEITUNG

1. Historisches

Der Phosphorsäureester Parathion wurde 1944 hergestellt (SCHRADER 1963). 1947 kam der Ester zum ersten Mal in den Handel durch die American Cyanamid Co./USA und zwar unter dem Namen "Thophos" als polyvalentes, insektizides und akarizides Mittel. Danach hat die Firma Monsanto Chem. Co./USA Parathion unter dem Namen "Niran" als synthetisches Kontaktinsektizid hergestellt. Während des Zweiten Weltkrieges waren SCHRADER und Mitarbeiter (1963) in den Bayer-Werken, Leverkusen die insektiziden Eigenschaften von Phosphorsäureester aufgefallen. Doch zum ersten Mal wurde Parathion in den Farbenwerken Bayer 1948 unter dem Namen "E 605" hergestellt.

Inzwischen ist Parathion weltweit verbreitet und wird in großem Maße wegen seiner hervorragenden insektiziden Eigenschaften fabriziert.

2. Mittel für Pflanzenschutz und gegen tierische Schädlinge

Zum Pflanzenschutz wird E 605 als Gieß- und Spritzmittel in einer Konzentration von 0,015 bis 0,05 % mit Wasser gemischt, verwendet (QUECKE 1954). Das Mittel hat keinen phytotoxischen oder phytoborierenden Einfluß, ebenfalls keinen Düngeeffekt. Durch Diffusion dringt es in die Pflanze ein und wird im Zellplasma fermentativ inaktiviert. Dieser Prozeß

ist von Licht und Chlorophyll unabhängig. Zur Bekämpfung von tierischen Schädlingen wirkt E 605 nicht nur als nemotropes Kontaktgift, sondern auch als Fraß- und Gasgift. Es wird durch die Sinnes- und Freßorgane, durch die Gelenkspalten und Stigmen aufgenommen. Nur die intakte Cuticula zeigt sich resistent gegen das Präparat.

3. PARATHION, PARAOXON: Ein chemisch-physikalischer und toxikologisch vergleichender Parallelismus

Sowohl Parathion, wie auch Paraoxon gehören zu der Gruppe der Phosphorsäureester (Alkylphosphate). Die Gerichtsmedizin interessiert sich mehr für das Paraoxon als neurotropes Kontaktgift, während das Parathion als Insektizid angewandt wird.

Zur chemischen Struktur beider Stoffe gehören folgende Charakteristika:

1. 5-wertiger Phosphor als Zentralatom,
2. an Zentralatom doppelt gebundener Schwefel (Parathion) oder Sauerstoff (Paraoxon),
3. zwei Äthylreste,
4. die fünfte Valenz des Phosphors bindet in p-Stellung ein Nitrophenol (ERDMANN und LENDLE 1950).



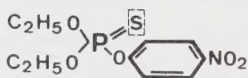


Abb. 1 PARATHION

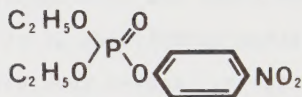
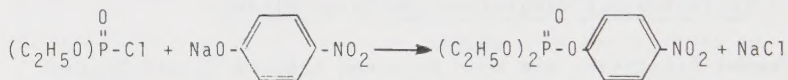


Abb. 2 PARAOXON

Nach SCHRADER (1963) gewinnt man Paraoxon (0,0-Diäthyl-0-(p-Nitrophenyl)-phosphat durch Umsetzung von Diäthylphosphorsäurechlorid mit p-Nitrophenol.



Paraoxon entsteht auch durch Nitrieren von 0,0-Diäthyl-0-phenylphosphat:



Forensisch interessant ist auch die Desulfierung der (-P=S)-Verbindung Parathion, und Bildung der giftigeren Verbindung Paraoxon (-P=O).

Einen Parallelismus von chemischen, physikalischen und toxiologischen Eigenschaften der Stoffe Parathion und Paraoxon zeigt die Tabelle 1 (SCHRADER 1963).

Durch die Tabelle wird ersichtlich, daß das farb- und geruchlose Paraoxon im Vergleich zu Parathion im Wasser löslicher ist und eine Systemwirkung hat.

Tabelle 1: Ein chemisch-physikalischer und toxikologisch vergleichender Parallelismus zwischen E 605 und E 600

EIGENSCHAFTEN		PARATHION E 605	PARAOXON E 600
Farbe		gelbbraun	keine
Geruch		lauchartig	kein
Löslichkeit in Wasser bei 25° C		24 mg/L	2,4 g/L
Systemwirkung		keine	ja
	Temp.		
50 % Verseifung in Tagen	10°	3000 Tage	1200 Tage
gemessen bei verschiedene	30°	180 "	93 "
nen Temperaturen	50°	15 "	9,6 "
im pH-Bereich 1 - 5	70°	1,6 "	1,2 "
	pH		
50% Verseifung in Stunden	1	34 Stunden	18,5 Stund.
gemessen bei verschiedene	3	21 "	23 "
nen pH-Werten	5	19,5 "	24,5 "
bei 70° C	7	7,8 "	11,5 "
	9	2,7 "	2,1 "
Cholinesterasehemmung			
in vitro		nein	ja
in vivo		ja	ja
Toxizität in LD ₅₀ bei:			
Apis Mullifera		3,5 µg/g	0,6 µg/g
Musca Domestica		0,9 "	0,55 "
Ratte (oral)		13,0 mg/Kg	3,0 mg/Kg
Maus (s.c.)		10-12,5 "	0,6-0,8 "
Kaninchen(cutan)		40-50 "	5,0 "

Die Verseifung beider Stoffe ist Temperatur- und pH-abhängig. Das heißt, Parathion ist in kalter und saurer Lösung gegen hydrolytische Einflüsse sehr beständig; Paraoxon dagegen weniger. Bei hohen Temperatur- und pH-Werten (alkalisches Medium) verläuft die Verseifung in kurzer Zeit.

Die Hydrolyse von Paraoxon im alkalischen Milieu zeigt auch eine Abhängigkeit von der Länge der an Phosphor gebundenen Alkoxygrupp. Paraoxon-Präparate mit verzweigten Alkoholresten (Isopropyl- und sek. Butylrest) werden schwerer verseift als die entsprechenden linearen Verbindungen.

4. Alkylphosphate und indirekte Parasympathomimetika

Von den Nervenendigungen des vegetativen Systems wird ständig Acetylcholin freigesetzt, wodurch der parasympathische Tonus im Organismus gewährleistet wird. Parasympathomimetika sind eine Gruppe von Pharmaka die - wörtlich übersetzt - ähnlich wirken wie die Erreger eines parasympathischen Nerves.

Nach FORTH (1975) lassen sich Parasympathomimetika in drei Gruppen einteilen:

- 1) Cholinester
- 2) Alkaloide mit parasympathomimetischer Wirkung
- 3) Hemmstoffe der Cholinesterase

Die Substanzen der ersten zwei Gruppen nennen wir auch direkte Parasympathomimetika. Ihre Wirkung beruht darauf, daß

sie die gleiche Struktur haben wie Acetylcholin, doch langsamer von der Acetylcholinesterase abgebaut werden. Die dritte Gruppe mit den Hemmstoffen der Cholinesterase wird nach FORTH (1975) in reversible und irreversible Hemmer geteilt.

KUSCHINSKY (1978) teilt die Hemmer in vierbindige Stickstoffverbindungen und Phosphorsäureester. Parathion gehört als Alkylphosphat zu der zweiten Gruppe.

Die Hemmfunktion von Parathion entwickelt sich durch die Bindung über das Phosphoratom an die Hydroxylgruppe eines Serins der Cholinesterase, die irreversibel ist (KÜTTLER 1978). Die freien Organophosphate können hydrolytisch gespalten werden, während die an die Cholinesterase gebundenen nicht metabolisiert werden können. Die Enzymfunktion ist also nicht wiederherstellbar.

5. Paraoxon als irreversibler Hemmer der Cholinesterase

Die Cholinesterase ist ein lebenswichtiges Enzym, das physiologischerweise den Abbau des Erregungs- und Überträgerstoffes Acetylcholins bewirkt. Nach AUGUSTINSON (1954) ändert sich die Spezifität dieses Enzyms je nach Tierart und Organ. AUGUSTINSON und NACHMANSON (1949) nannten "Acetylcholinesterase" den Esterasetyp, den man in den Nerven- und Muskelzellen vorfindet und der eine hohe Affinität für Acetylcholin besitzt.

Da es aber keine "spezifische" Acetylcholinesterase gibt, können Stoffe die strukturellchemisch mit Acetylcholin ver-

wandt sind, auf zwei Wegen mit Acetylcholin in Konkurrenz treten. Erstens: Konkurrenz um den Acetylcholinrezeptor am peripheren Erfolgsorgan, zweitens: am Rezeptor der Esterase, als Esteraseblocker. Im zweiten Falle wird die Hydrolyse von Acetylcholin gehemmt und es kommt zu einer endogenen Acetylcholin-Vergiftung durch Anhäufung von Überträgerstoff an allen betroffenen Organen.

Nach WILSON (1951a, 1951b, 1954) besitzen die Cholinesterasen an ihrer Oberfläche eine anionische und eine esteratische Reaktionsstelle. Im physiologischen Fall des Acetylcholins wird durch Coulombsche Kräfte der quaternäre Teil (Cholinrest) an die anionische Reaktionsstelle fixiert und stabilisiert. Die kationische esteratische Reaktionsstelle hydrolysiert den Ester. Die acetylierte Esterase als intermediäres Produkt ist unbeständig und zerfällt sehr schnell, sodaß das Enzym wieder frei und aktiv wird. Siehe Abb. 3.

Paraoxon geht mit der Phosphorylgruppe an der esteratischen Stelle eine Art von fester Bindung ein, so daß keine spontane Reaktivierung des blockierten Ferments erfolgen kann. Bei dieser Phosphorylierungsaktion wird aus Paraoxon p-Nitrophenol freigesetzt. Die alkylphosphorylierte Form der Esterase ist beständig und die Bindung irreversibel, siehe Abb. 4.

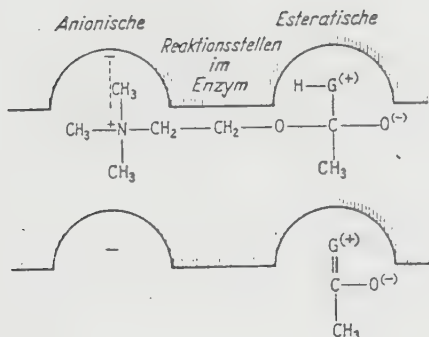


Abb. 3

Schematische Darstellung der Reaktionsstellen der Acetylcholinesterase

oben: Reaktion mit dem physiologischen Substrat Acetylcholin

unten: Unbeständige acetylierte Form der Esterase, die intermediär aus der Spaltung von Acetylcholin resultiert.

(nach NACHMANSON, 1949)



Abb. 4

Beständige alkylphosphorylierte Form der Esterase.

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter (1969) haben nach Inkubation menschlicher Serum-Cholinesterasen mit Paraoxon in vitro verschiedene Vergiftungsgrade der menschlichen Enzyme mit dem Hemmer gemessen. Die Inkubation von 50 Seren (60 min, 37°C, pH 7,7) mit Paraoxon in $3,2 \times 10^{-8}$ molarer Konzentration und die Messung der Cholinesteraseaktivität mit der Warburger Apparatur ergab, unabhängig von der Ausgangsaktivität, eine Aufteilung in drei Gruppe, mit niedriger (0-5,5%), mittlerer (13-20,5 %) und hoher (29-48 %) Restaktivität. Sie nahmen an, daß dieser Polymorphismus genetisch gesteuert wird (Tabelle 2).

Tabelle 2: Normalaktivität und Restaktivität nach Vergiftung von 50 menschlichen Serumproben mit E 600 ($c = 3,2 \times 10^{-8}$ molar) sowie Aufteilung der Seren in drei Gruppen (nach GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter (1969))

Gruppe	Anzahl d. Personen	davon:		Restaktivität n. Vergiftung in % der Normalaktivität	Prozentualer Anteil d. Gruppe	Normalaktivität in μ l CO ₂ 60 min u. 0,05 ml Serum
		♂	♀			
I	30	19	11	0 - 5,5	60 %	122 - 250
II	10	3	7	13 - 20,5	20 %	135 - 235
III	10	7	3	29 - 48,0	20 %	130 - 272

Auch KRISCH (1968) nennt die genetische Steuerung als Ursache für seine Ergebnisse: bei Inkubation mit E 600 von 25 Seren der Männer und 25 Seren der Frauen zeigten sich zwar überlappende Gruppen, die sich durch die Höhe der Aktivität der Paraoxonase unterschieden, wobei die prozentuale Verteilung von Frauen und Männern auf die beiden Gruppen fast gleich groß war. KRISCH konnte nachweisen, daß menschliches Serum Paraoxon fermentativ bei einem pH-Optimum von 11,0 - 11,6 spaltet.

FRIEDBERG und ERDMANN (1959) zeigten, daß die durch Paraoxon blockierte Cholinesterase von Pferdeserum in vitro spontan reaktiviert wird. Als Grund dafür nehmen sie eine fermentative Zerstörung von Paraoxon an und zwar unabhängig von der Cholinesterase, nämlich durch Spaltung mittels "Phosphorylphosphaten".

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter (1969) kamen zu der Annahme, daß während des Hemmungsprozesses von Cholinesterase die Paraoxonkonzentrationen durch Unterschiede einer Phosphataseaktivität so variiert werden kann, daß von der Cholinesterase verschiedene Restaktivitäten verbleiben, auch wenn für diese Cholinesterasen kein Polymorphismus besteht.

Nach SCHAUMANN (1960) zeigen Paraoxon und allgemein die Alkylphosphate in vivo eine niedrigere Toxizität als in vitro. Das beruht teilweise auf einer unterschiedlichen Absorption und Zerstörung der resorbierten Cholinesterasehemmer durch das Serum. SCHAUMANN hat sogar gewissen Beziehungen zwischen

peripheren und zentralen Wirkungen von Cholinesterase-Hemmern und der Inaktivierung der Cholinesterase gefunden. Er zeigte, daß bei mit Atropin vorbehandelten Mäusen die LD_{50} auf das 1,5-fache steigt und die Mäuse durch Lähmung der Atemmuskulatur sterben. Bei verschiedenen Hemmern wie auch Paraoxon, zeigten sich gleiche pharmakologische Wirkungen, doch keine gleichstarke Hemmung von Cholinesterase. SCHAUMANN (1960) meint hiermit, daß die Aktivitätsunterschiede der Cholinesterase auf einer unterschiedlich starken Inaktivierung der inneren oder Reserve-Cholinesterase beruhen.

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter (1969) haben gezeigt, daß durch echte Ester wie Acetylcholin, Butyrylcholin und Benzoylcholin die Cholinesteraseaktivität in Gegenwart von Oximen, 2 PAM (2-Pyridinaltoxim-methyljodid) und Toxogonin gemessen werden kann, was mit Parathion oder Stoffen mit Säureanhydridcharakter wie o-Nitrophenylbutyrat nicht möglich ist, weil diese Stoffe durch die obengenannten Oxime gespalten werden.

Die Wirkung von Toxogonin ist rein "esterolytisch", d.h. es ist in der Lage Substrate wie Acetylcholin und α -Naphthylacetat zu spalten und damit eine stark reaktivierte Cholinesterase vorzutauschen. NENNER und ERDMANN (1969) haben dies für Acetylcholin bestätigt.

Untersuchungen von SCHWARZFISCHER (1975) an 158 Versuchspersonen zu einer möglichen Korrelation der Cholinesterase-Aus-

gangsaktivität des menschlichen Serums und der Restaktivität nach Vergiftung mit Paraoxon ($3,2 \times 10^{-8}M$), ergaben nach Auswertung der Versuchsergebnisse mit Hilfe einer Korrelationsberechnung einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,1157$. Deshalb ist anzunehmen, daß kein wesentlicher Zusammenhang besteht und die Ausgangsaktivität der Serumcholinesterase keinen Einfluß auf die Restaktivität nach Vergiftung mit Paraoxon ($3,2 \times 10^{-8}M$) hat.

6. Paraoxon und die Paraoxonase

ALDRIDGE (1953a) konnte in Seren von Warmblütern Esterasen nachweisen, die fähig waren, p-Nitrophenylacetat, -propionat und -butyrat zu spalten. Hinsichtlich ihrer Hemmbarkeit durch Paraoxon teilte er sie in A- und B-Esterasen ein. Die B-Esterasen waren durch Parathion hemmbar, während die A-Esterasen eine Aktivität zeigten die durch Parathion nicht beeinflußt werden konnte.

MOUNTER und WHITTAKER (1943) nennen die A-Esterase auch "aromatische Esterase" da dieses Ferment Phenolester spaltet.

ALDRIDGE (1953b) berichtete auch, daß Paraoxon in verschiedenen Warmblüterseren durch ein Enzym in p-Nitrophenol und Diäthylphosphat hydrolysiert wird, das er Paraoxonase nannte. Dieses Paraoxon hydrolysierende Enzym erwies sich als identisch mit der bereits bekannten A-Esterase.

Nicht nur Paraoxon sondern auch Methyl-Paraoxon und Chlor-Methyl-Paraoxon werden höchstwahrscheinlich durch dasselbe Enzym in gleicher Weise gespalten, doch scheint für die Spaltung von n-Propyl-Paraoxon ein anderes Enzym verantwortlich zu sein (GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und FLÜGEL (1978).

MAIN (1960a, 1960b) versuchte das E 600-hydrolysierende Enzym des Schafsserums möglichst rein darzustellen. Durch 350- bis 385-fache Anreicherung gewann er, nach dem Ergebnis elektrophoretischer Untersuchungen, ein 80 - 95-%ig reines Enzympräparat. Das Molekulargewicht der Schaf-Paraoxonase lag zwischen 35000 - 50000. Nach seinen Untersuchungen ist das Enzym in der Lage, Paraoxon zu hydrolysieren, nicht jedoch Phenylacetat. Bisher war es unmöglich auch aus Humanserum Paraoxonase zu isolieren und ihre entsprechende Aminosäuresequenz zu identifizieren.

GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter (1973b) haben bewiesen, daß die menschliche Serumparaoxonase bereits auf minimale Veränderungen am Substratmolekül reagiert. Die Spezifität bezieht sich auf Phosphorsäuretriester, darum haben sie vorgeschlagen, das Enzym E.C.3.1.1.2. neu zu definieren. Untersuchungen haben gezeigt, daß Arylesterase (E.C.3.1.1.2) typischerweise Phenylacetat in Phenol und Essigsäure spaltet, darum wird nach der neuen biochemischen Nomenklatur nicht mehr empfohlen für E.C.3.1.1.2. den Namen Paraoxonase zu verwenden.

Seit den Untersuchungen mit der Anti-ChE-Technik an 35 Familien mit 52 Kindern (GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter 1973a), scheint es gesichert, daß die verschiedenen Erscheinungsbilder der menschlichen Paraoxonase genetisch vorprogrammiert sind. Man nimmt diesbezüglich an, daß sie auf einen intermediären Erbgang zurückzuführen sind. Grundlage hierfür soll ein einfaches Zwei-Allelen-Modell sein (Tab. 3).

Tabelle 3: Serumparaoxonase-Typen bei 35 Familien mit 52 Kindern (Anti-CHE-Technik)

E L T E R N		K I N D E R		
Paarungen	Familien n	Typ 1-1 n	Typ 2-1 n	Typ 2-2 n
1-1 x 1-1	12	13	-	-
1-1 x 2-1	11	9	8	-
1-1 x 2-2	2	-	3	-
2-1 x 2-1	4	3	3	1
2-1 x 2-2	4	-	5	4
2-2 x 2-2	2	-	-	3
	35	25	19	8

Die Autoren ordnen Paraoxonase demnach in 3 Gruppen mit hoher, mittlerer und niedriger Restaktivität der Cholinesterase nach Reaktion mit Paraoxon ein (GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und Mitarb. 1973a). Siehe Tab. 4.

Tabelle 4: Gewählte Bezeichnung für die Paraoxonase-Typen

Serumcholinesterase	Serum-	<u>Paraoxonasetyp</u>	
Restaktivität	Paraoxonase-	früherer	neuer
(Anti-ChE-Technik)	Aktivität	Name	Name
niedrig	niedrig	Gruppe I	1-1
mittel	mittel	Gruppe II	2-1
hoch	hoch	Gruppe III	2-2

Daß die Paraoxon spaltenden Enzyme im Humanserum von Person zu Person unterschiedlich aktiv sind, belegt der von GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeitern (1972) nachgewiesene Korrelationskoeffizient von $r = +0,86$ zwischen der Restaktivität von ChE und der Paraoxonaseaktivität nach in vitro-Inkubation mit definierten Mengen Paraoxon. Die Messung der ChE-Restaktivität ergab drei Gruppen (GELDMACHER-v.MALLINCKRODT 1969): ($c = 3,2 \times 10^{-8} \text{ M}$, Anti-ChE-Technik). Zu den gleichen Ergebnissen kamen Experimente mit einem westdeutschen Kollektiv: Bei 799 nichtverwandten Personen fand man drei Gruppen im Verhältnis von 57,9 % zu 36,1 % zu 6,0 % (GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter 1979).

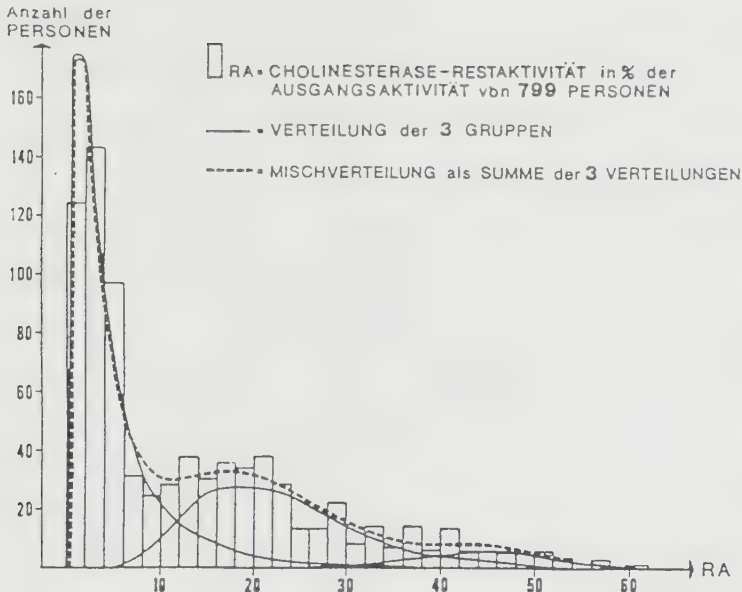


Abb. 5 Verteilung der Cholinesterase-Restaktivität nach Inkubation mit Paraoxon, entsprechend der Para-oxonase-Aktivitätsverteilung und ihrer Mischverteilung bei 799 Westdeutschen

Vergleiche mit Ergebnissen derartiger Versuche bei anderen ethnischen Gruppen zeigen teilweise eine ähnliche Verteilung (PLAYFER und Mitarbeiter 1976). Bei Indern und Engländern stellten sie eine bimodale Verteilung fest, bei der ein rezessiver (entsprechend der niedrigen Aktivität) und ein dominanter Phänotyp (entsprechend der hohen Aktivität) zugrundegelegt wurde. Dies entspricht dem Zwei-Allelen-Modell auf autosomalen Chromosomen. Diese Bimodalität der Verteilung

konnte aber nicht auch für die von ihnen untersuchten Kollektive von Kenyanern, Malayen, Chinesen und Nigerianern festgestellt werden. Die Ergebnisse dieser ethnischen Gruppen ließen an die Existenz weiterer Allele denken (Abb. 6).

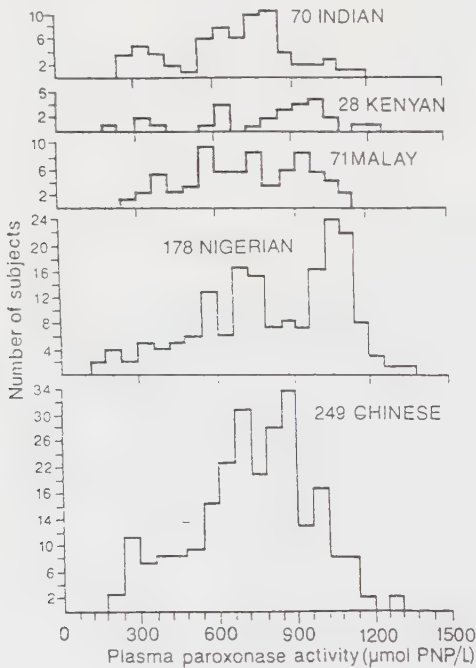


Abb. 6 Verteilung der Serumparaoxonase-Aktivität bei verschiedenen ethnischen Gruppen (PLAYFER und Mitarb. 1976)

Die Ergebnisse der in den letzten Jahren von GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und Mitarbeiter untersuchten zahlreichen ethnischen Kollektive aus der ganzen Welt, hat DIEPGEN (1980) im Rahmen einer statistischen Analyse zur Genetik der menschlichen Serum-Paraoxonase zusammengefaßt. Mit Hilfe eines Computerprogrammes GENITER (HOMMEL, DUHME, DIEPGEN, 1980) untersuchte er die Verteilung der Paraoxonase unter der Annahme eines Zwei-Allele-Modells (bei drei Phänotypen) und eines Drei-Allele-Modells (bei sechs Phänotypen). Dabei hat sich gezeigt, daß für fast alle europiden Kollektive für den Erbgang der menschlichen Serumparaoxonase die Hardy-Weinberg-Regel für ein Zwei-Allele-Modell gilt. Ein Zwei- oder Drei-Allelen-Modell konnte jedoch bei den nichteuropiden Kollektiven nicht gezeigt werden, die Verteilung war bei letzteren aber sehr ähnlich.

ZECH und ZÖRCHER (1974) untersuchten neben der Kinetik der Serumparaoxonase - die von ihnen Phosphorylphosphatase genannt wurde - die Aktivitätsverteilung und kamen zu dem Schluß, daß es sich um eine bimodale Verteilung handeln müsse.. Sie fanden ein Molekulargewicht der Phosphorylphosphatase das bei ca. 500.000 liegt.

Eine große Rolle in der Biochemie der Paraoxonase spielt EDTA. Daß unter den Arylesterasen verschiedene Enzyme unterschiedlicher Spezifität existieren, zeigt die Tatsache der teilweisen Hemmung der menschlichen Paraoxonase durch EDTA (ERDÜS, DEBAY und WESTERMANN 1960).

Niedrige EDTA-Konzentrationen bis 10^{-4}M sind in der Lage Arylesterase zu aktivieren. Konzentrationen ab 10^{-4}M und mehr bilden mit Calciumionen Komplexe, die die Arylesterase in ihrer Aktivität hemmen. ERDÖS und BOGGS (1961) gelang es zu beweisen, daß von den zwei Isoenzymen der Paraoxonase im menschlichen Serum das eine in seiner Funktion von Calciumionen abhängig ist und durch Chelatbildner wie Na-EDTA fast völlig gehemmt werden kann.

SKRINJARIC-SPOLAR und Mitarbeiter (1968) konnten bezüglich dieser Feststellung zeigen, daß die Paraoxonase der Cohn-Fraktion IV-1 des menschlichen Serums im Gegensatz zu der Fraktion V durch EDTA hemmbar ist. Eine Menge von 10^{-4}M EDTA bewirkte eine Hemmung von 47 %, 10^{-3}M EDTA eine von 55 % (KRISCH 1968).

Die Bedeutung des Ca^{++} für die Aktivitätssteigerung der Serumparaoxonase war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Bereits KRISCH (1968) konnte bei einer Ca^{++} -Zugabe eine Steigerung um 40 % erreichen. Wie HECHTEL (1980) bewies, gilt das umgekehrt für EDTA. Ab einer Konzentration von $6,9 \times 10^{-6}\text{Mol/L}$ EDTA zeigte sich ein schlagartiger Abfall der Serumparaoxonase-Aktivität, die bei einer Konzentration von $6,9 \text{ Mol/L}$ zu einer Restaktivität von 23,7 - 48,5 U/L führte. In diesem Stadium konnte das Enzym auch durch Ca^{++} -Zusatz nicht reaktiviert werden. Soweit die Proben allerdings mit Ca^{++} vorbehandelt waren, konnten die Enzyme in einem bestimmten molaren Verhältnis reaktiviert werden.

Nach HECHTEL (1980) kann EDTA nicht zur Differenzierung der Paraoxonasetypen dienen.

Die Ergebnisse von HARTL (1979) bestätigen die von GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeitern (1979) begründete Auffassung einer trimodalen Aktivitätsverteilung der Paraoxonerspaltung: Die Paraoxonaseaktivität des niedrigen Typs ließ sich durch Ca^{++} -Zusatz um 42,5 % steigern. Das Aktivitätsoptimum wurde mit $1,5 \times 10^{-2} \text{M } \text{Ca}^{++}$ /Meßansatz erreicht. Eine nochmalige Steigerung der Ca^{++} -Konzentration führte zu keiner weiteren Veränderung. Das Aktivitätsoptimum des mittleren Typs wurde schon durch Zusatz von $8,6 \times 10^{-3} \text{M } \text{Ca}^{++}$ /Meßansatz erreicht und ließ sich nur noch um 8,8 % steigern. Die Paraoxonaseaktivität des hohen Typs war durch Ca^{++} nicht zu steigern. Das Aktivitätsoptimum war identisch mit der Ausgangsaktivität. Durch steigenden Ca^{++} -Zusatz zum Meßansatz wurde die Paraoxonaseaktivität kontinuierlich gehemmt; bei $1,8 \times 10^{-7} \text{M } \text{Ca}^{++}$ /Meßansatz wurden nur noch 64,5 % der Ausgangsaktivität erreicht.

Was die Blutgruppenzugehörigkeit betrifft, konnten Untersuchungen von MÜLLER bei einem griechischen Kollektiv zeigen, daß im Sinne einer genetischen Kopplung zwischen der Enzymaktivitätsverteilung und der Zugehörigkeit zu den Blutgruppen des ABO-Systems keinerlei Beziehung besteht. Derselben Meinung ist auch ZIMMER (1975) bei der von ihm speziell untersuchten Blutgruppe A.

Auch beim positiven Rhesusfaktor scheint keine genetische Kopplung zu bestehen (BRAUNMILLER 1975). Die Mittelwerte der drei Paraoxonasegruppen von den 153 von ihm untersuchten Probanden mit positivem Rhesusfaktor, entsprachen den von GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeitern (1973) ohne Berücksichtigung des Rhesusfaktors ermittelten.

AUGUSTINSON und HENRICSON (1969) hatten bei Untersuchungen an Ratten festgestellt, daß körperliche Belastung und emotioneller Streß gegensätzlichen Einfluß auf die Arylesteraseaktivität des Serums haben: durch Streß zeigte sich eine erhöhte Aktivität, durch körperliche Belastung eine erniedrigte. Die Autoren hielten es für wahrscheinlich, daß die körperlich belasteten Tiere zusätzlich einem emotionalen Streß ausgesetzt waren, die gemessenen Werte sich also überlagerten und sich teilweise gegenseitig aufhoben. Durch Blutentnahme von guttrainierten Sportlerinnen unmittelbar nach intensiver, mindestens einstündiger Herz-Kreislauf-Beanspruchung hat HARTIG (1974) versucht, die Ergebnisse von AUGUSTINSON und HENRICSON (1975) auch bei Menschen zu bestätigen. Bei der Gesamtverteilung der Probanden findet sich ein deutliches Überwiegen der Restaktivität niedrigen Typs. Für diese Gruppe wurde bei belasteten Sportlerinnen gegenüber einem Normalkollektiv unbelasteter weiblicher Probanden, eine hochsignifikant niedrigere Restaktivität der Cholinesterase gefunden. Bei den anderen beiden Gruppen zeigte sich diese nicht.

7. PARATHION: Ein Begriff für die forensische Medizin

a) E 605 als Gift in der Kriminalistik *

Es gibt kaum ein anderes Gift welches Gerichtsmediziner und Toxikologen so viel beschäftigt und immer wieder vor neue Probleme stellt als E 605.

Bei Mordfällen muß das Gift, bei oraler Aufnahme, wegen des auffallenden Geruchs, des Geschmacks und der Farbe getarnt werden. Vielfach wird deshalb versucht E 605 verschiedenen Flüssigkeiten oder Speisen mit starkem Eigengeschmack oder starker Eigenfarbe zuzusetzen, es in Süßigkeiten zu füllen oder als Arznei zu verabreichen. Bei einem Mord an einem Kind wurde der Schnuller mit wenigen Tropfen E 605 (Parathion) benetzt (MÜLLER 1975).

Bei Mordabsicht werden wegen des üblen Geruchs und Geschmacks meist geringere Mengen verabreicht, so daß die tödliche Dosis knapp erreicht oder überschritten wird; im Gegensatz zum Selbstmord wo der Selbstmörder den Stoff reichlich zu sich nimmt (SCHMIDT 1955). Die Tatsache, daß man nach suizidaler Absicht mit E 605 den Behälter vernichten oder verschwinden lassen kann ehe Symptome auftreten, bereitet im Vergleich zu Blausäure oder Zyankali große Schwierigkeiten was die Auffindungssituation anbelangt.

*) Kriminalistik: Lehre von der Aufklärung von Verbrechen
Kriminologie : Verbrechenlehre

b) Aufnahme, Toxizität

Die Resorption von Parathion kann oral sehr schnell erfolgen und die ersten Vergiftungserscheinungen können schon nach 5 bis 10 Minuten auftreten. Durch gewisse Zusätze kann die Resorption verzögert werden. Die Resorption durch perkutane Aufnahme tritt während mehrerer Stunden ein. Die Schleimhautresorption erfolgt sehr rasch und der Tod kann sehr schnell eintreten. Die Konjunktiven oder die Nase (Verwechslung mit Augen- oder Nasentropfen) sind immer die besten Aufnahmewege einer Schleimhautvergiftung. Es sind auch Morde vorgekommen durch Einführen eines Vaginaltampons. Recht gefährlich ist die pulmonale Einnahme per Inhalationem (MOESCHLIN 1980).

Bei den zur Anwendung vorgeschriebenen Verdünnungen dürfte E 605 wohl keine toxischen Nebenwirkungen auslösen. Wenn aber zum Zwecke des Selbstmordes die konzentrierten Lösungen benutzt werden, können Reizwirkungen sowohl am Mund wie auch an der Schleimhaut auftreten. E 605 in Sprayform oder verdampfter reiner Stoff (darunter auch die Giftgase vom Typ des Tabun bzw. DFP), können direkt auf die Atemwege wirken und dabei durch einfache Diffusion der Wirkstoffe die glatte Muskulatur der Bronchien erreichen und eine bedrohliche asthmatische Atemnot, eventuell mit Schmerzen auf der Brust und Cyanosis auslösen (ERDMANN und LENDLE 1958).

Über die Toxizität von Parathion liegen zahlreiche experimentelle Ergebnisse vor; sie ergaben sich aus vielen Selbst-

mordfällen bei Menschen. MOESCHLIN (1980) schätzt die tödliche Dosis von E 605 beim Menschen auf 5 - 15 mg/kg Körpergewicht, d.h. ca. 100 - 400 mg für den Erwachsenen. PRIBILLA (1955) berichtet nach Erfahrungen an vielen Vergiftungsbeispielen, daß beim Menschen die kleinste tödliche Dosis 0,46 g Reinstoff war. MALLACH (1956) gibt für E 605 folgende tödliche Dosen an:

reiner Wirkstoff	4-15 mg/kg
E 605 forte	8-30 mg/kg
E 605 Staub	500 mg/kg

Die tödliche Dosis bei Kindern ist natürlich geringer als bei Erwachsenen.

c) Verwandlungsprozeß von E 605 im Warmblüterorganismus

Parathion hemmt die Cholinesterase praktisch nicht. Die Wirkung entsteht durch Desulfierung im Warmblüterorganismus zu Paraoxon. Blut- und Organenzyme entgiften Paraoxon, indem sie es hydrolytisch spalten in p-Nitrophenol und Diäthylphosphorsäure. Ein ähnlicher hydrolytischer Prozeß muß auch mit Parathion geschehen, da nach E 605-Aufnahme im Urin Diäthylthiophosphorsäure gefunden wurde. Beim Überleben einer Vergiftung wird das freigesetzte p-Nitrophenol konjugiert und im Urin ausgeschieden (MUELLER 1975). Für die Verwandlung wird meistens die Leber verantwortlich gemacht.

DIGGLE und GAGE (1951b) fanden jedoch bei entleberten Tie-

ren die gleiche Toxizität und Esterasehemmung nach Parathiongaben.

KUBISTOVA (1956) bewies an Schnitten von Leber, Niere und Darm der Ratten die Verwandlung von Parathion in Paraoxon. In 24 Stunden wurden etwa 75 % umgewandelt. In 1 bis 2 Stunden war das Maximum erreicht. Anschließend setzte schon ein weiterer Abbau des Paraoxon ein. Daraus läßt sich erklären, daß die letale Parathion-Dosis höher liegt als die des Paraoxon. Abb. 7 zeigt den Metabolismus von Parathion bei Warmblütern.

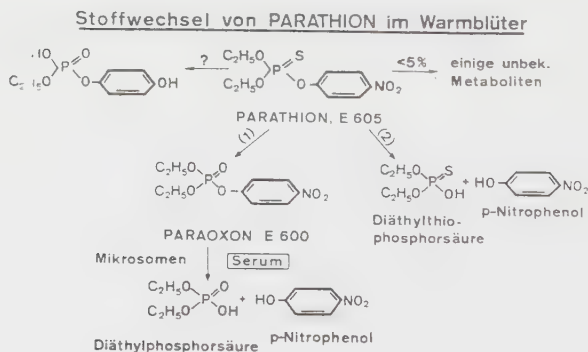


Abb. 7 Stoffwechsel von Parathion im Warmblüterorganismus (nach POORE und NEAL 1972)

Im Organismus des Warmblüters kommt es aber nicht nur zur hydrolytischen Spaltung und Entgiftung des Moleküls, sondern auch zu einer - übrigens von vielen umstrittenen -

Konversion, d.h. Umwandlung in isomere Verbindungen oder Oxydationsprodukte, die sogar noch giftiger sein können. Das S-Äthylisomer von Parathion ist wie Paraoxon ein äußerst wirksamer Hemmstoff der Cholinesterase. Siehe Abb. 8.

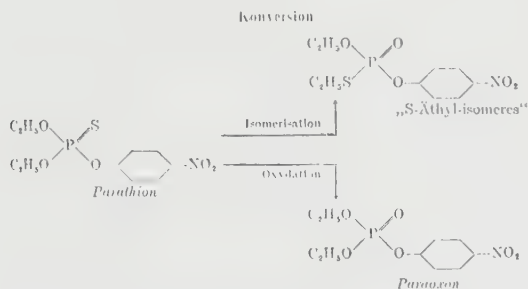


Abb. 8 Konversion (Isomerisation oder Oxydation des Parathionmoleküls)

d) Resorption und Verteilung in Organen

Elimination, Kumulation

E 605 ist in Wasser schwer, in Lipoidlösungsmitteln gut löslich, weshalb es im Magen-Darm-Kanal schnell resorbiert werden kann. So erklärt sich auch die gute Resorption percutan und durch die Schleimhäute. Vergiftung per inhalationem in der Landwirtschaft ist ebenfalls möglich, da E 605 als Spray Verwendung findet.

Beobachtungen zeigen, daß die Resorption des Giftes beim Menschen gelegentlich auch mit Vetzögerungen auftreten kann.

Normalerweise aber treten die toxikologischen Erscheinungen bereits innerhalb von 5 bis 10 Minuten auf. Das resorbierte Gift wird nur teilweise im Blut an die Esterase gebunden. Da es lipoidlöslich ist, passiert das Gift die Liquorschranke und erreicht so das Zentralnervensystem, ein anderer Teil wird im Fettgewebe gespeichert. Der größte Teil von Paranitrophenol, der ja nicht an die Esterase fixiert ist, wird konjugiert und mit dem Urin ausgeschieden. In zwei Stunden werden ungefähr 0,1 mg/kg Gift eliminiert (WIRTH 1949).

Auch eine spezifische Verteilung auf gewisse Organe ist bis heute nicht nachgewiesen worden. So kann man annehmen, daß die in vielen Fällen beschriebene Kumulation im Prinzip eine längeranhaltende Blockierung der Cholinesterase war (ERDMANN und LENDLE 1958).

e) Nachweismöglichkeiten

1. Extraktion und Anreicherung gereinigter Fraktionen
2. Chemische Methoden
3. Biologische Methoden

Das wiederholte Vorkommen von Vergiftungen mit Alkylphosphaten und besonders mit Parathion, macht den spezifischen Nachweis des Stoffes notwendig. Seit langem ist es schon eine sehr wichtige Aufgabe der forensischen Medizin geworden. Hierzu gibt es zahlreiche ältere Arbeiten !

Durch Extraktion und Anreicherung gereinigter Fraktionen wie z.B. aus dem Mageninhalt, wo bei einer Vergiftung relativ viel Gift und wenig unspezifische andere Stoffe zu finden sind, kann man Parathion nachweisen. Der Nachweis im Blut geschieht nach Eiweißfällung mit 20 % Trichloressigsäure. Der Nachweis gelingt auch durch Benzol-Extraktion von Organgewebe und weitere chemische Untersuchungen nach FRETWURST und NAEVE (1955). Durch Wasserdampfdestillation von Leichenmaterial kann man auch das leicht überdestillierende Parathion von anderen Stoffen abtrennen (WEINIG und Mitarbeiter 1955).

Chemisch unterscheidet man die Methode nach SCHWERD und SCHMIDT (1952), d.h. Spaltung des Parathions in p-Nitrophenol und Diäthylthiophosphorsäure durch Erwärmen mit Alkali. Das gelbgefärbte p-Nitrophenol läßt sich kolorimetrisch und spektrophotometrisch messen, aber auch durch Reduktion und weitere Diazotierung der aromatischen Nitrogruppe (AVERELL und NORRIS 1948).

Der biologische Nachweis von Parathion beruht erstens auf den insektiziden und zweitens auf den Esterase hemmenden Eigenschaften des Stoffes. Mit der ersten Nachweismethode kann man Parathion nur als ungespaltene Substanz im Mageninhalt nachweisen. Spezifischer ist die zweite Methode, wo man die Esteraseaktivität von Leichen, Blut und Gewebe quantitativ bestimmt (ERDMANN und LENDLE 1958).

Mit der Papierchromatographie kann man E 605 und p-Nitrophenol nachweisen. Dazu verwendet man als Chromatographiepapier das Schleicher- und Schüll-Papier 2043 b und als

Entwicklungslösung das Gemisch Äthanol 96 %, Wasser und Ammoniak 25 % in einer Relation 80 : 15 : 5 (PROKOP und GÖHLER 1976).

Neue Methoden sind GC und GC/MS.

f) Klinische Symptomatik

1. Symptomatologie der akuten Intoxikation

Die Symptomatologie des Entwicklungsablaufs erklärt sich aus der spezifischen Wirkungsweise von Parathion. Da Acetylcholin das Angriffsobjekt von Parathion ist, hat eine E 605-Vergiftung den Charakter einer "endogenen Acetylcholinvergiftung", die man speziell in eine Muscarin-, Nikotinähnliche, sowie eine zentralnervöse Wirkung unterteilen kann (MOESCHLIN 1980).

a) Zu einer Intoxikation mit muscarinähnlicher Wirkung kommt es durch Blockade der Cholinesterase und Anreicherung von Acetylcholin an den Endigungen der postganglionären cholinergischen Nerven der glatten Muskulatur von Drüsen und Myokard. Dabei kommt es zu einer Miosis wobei auch ein Akkomodationskrampf beteiligt sein kann. Die Miosis begleitet meistens ein heftiger Stirnschmerz mit einem Druckgefühl im Augapfel. Weiter ist zu beobachten dünnflüssiger Speichel, Tränenfluß, Bronchialsekretion mit asthmatischen Beschwerden durch den auftretenden Bronchospasmus. Der betroffene Magen-Darm-Kanal macht sich bemerkbar durch Nausea, Erbrechen, Bauchkrämpfe und

Durchfälle. Am Herzen läßt sich im Sinne einer Verzögerung von Reizbildung und Reizleitung eine *Bradykardie* beobachten (ERDMANN und LENDLE 1958).

- b) Zu einer Intoxikation mit nikotinartiger Wirkung kommt es durch einen neuromuskulären Block von Parathion an den Muskelendplatten, mit fibrillären Muskelzuckungen, die über den Tod hinaus noch anhalten können. Diese Zuckungen treten der Reihenfolge nach im Gesicht, Nacken, obere Extremität, Stamm und Beinen auf (HOLMSTEDT, LUNDIN, SKÖG-LUND 1953).
- c) Bei einer Intoxikation mit zentralnervöser Wirkung kommt es zu einem Angstgefühl, Kopfschmerzen, Ataxie, Koma und Krämpfen (MUELLER 1975).

2. Symptomatologie der chronischen Intoxikation

Symptome einer chronischen Vergiftung kommen fast nicht vor, da die jeweilige aufgenommene E 605-Dosis relativ klein ist und das Gift im Organismus hydrolytisch schnell gespalten wird. Bei einer chronischen Vergiftung sind Bauern und Fabrikarbeiter besonders gefährdet, da sie ständig in Kontakt mit E 605 kommen. BARNES (1954) berichtet über kumulative Vergiftungen bei Arbeitern die täglich E 605 in Reisfelder versprengten. Das beste Kriterium einer chronischen E 605-Vergiftung bleibt immer die Messung der Erythrozyten-Cholinesterase; sinkt sie auf 70 %, so muß der mit Parathion in Kontakt kommende Beruf aufgegeben werden.

g) Therapie einer Parathion-Vergiftung

Das Schicksal einer akuten Parathion-Vergiftung entscheidet sich in den ersten Minuten der Intoxikation. In der Landwirtschaft enden viele akute Intoxikationen tödlich, weil es an entsprechender Aufklärung und sofortigen Maßnahmen fehlt. Beim Beginn mit der Beatmung entsteht allerdings die Gefahr einer Selbstintoxikation, die bei oraler Vergiftung groß ist. 2 - 10 - 50 mg Atropin initial i.v. - bei Kindern 0,1 mg/kg Körpergewicht - muß man als Mittel der Wahl immer geben bis die Vaguserscheinungen verschwinden. Bei Bedarf Wiederholung der Atropinmedikation, eventuell im Dauertropf. Später, nach Überstehen der kritisch-toxischen Phase können Tagesdosen bis 8 g /24 Std. gegeben werden. Bei oraler Vergiftung sofortige Magenspülung mit Tierkohle, danach Toxogonin (1 Amp. zu 250 mg). Toxogonin wirkt im Vergleich zu PAM viel rascher und wird deswegen bevorzugt. Die mit Parathion benetzte Kleidung muß sofort entfernt werden und die Haut mit Seife gereinigt werden. Atropin wird weiter im Dauertropf bis zu 200 mg/Std. gegeben, falls die Vagussymptomatik rezidivierend auftritt. Eine Tracheotomie wäre ab dem 3. Tag der Intoxikation unumgänglich, falls eine maschinelle Beatmung erforderlich ist.

Toxogonin wird weiter 1 - 2 mal täglich gegeben, gleichzeitig wird ebenfalls täglich die Cholinesterase bestimmt. Bei auftretenden Krämpfen muß der Vergiftete mit Succinylcholin relaxiert werden. Bicarbonat und Elektrolyte müssen unter ständiger Kontrolle bleiben (DAUNDERER 1980).

h) Sektionsbefund

Der Sektionsbefund bei Vergiftung mit E 605 ist nicht so typisch, daß man daraus eine Vergiftung erkennen kann. Für MARESCH (1956, 1957) gibt es zwei charakteristische Symptome:

1. Die Totenflecken, die dunkelblaurot bis blaugrau sind und die auf der gesamten Rückseite sowie auf den Fußsohlen zu sehen sind. Diese Gefäßerweiterung erklärt sich durch eine vermehrte Ansammlung von Acetylcholin. Siehe Abb. 9.
2. Der auffälligste Befund aber sei die Streckkrampfstellung der Füße, die durch eine starke Totenstarre fixiert wird. Das Bild, das durch die verkrampfte Wadenmuskulatur entsteht, ähnelt einem spontanen Babinski. Siehe Abb. 10.



Abb. 9 Totenflecken bei E 605-Vergiftung
(nach MARESCH 1957)

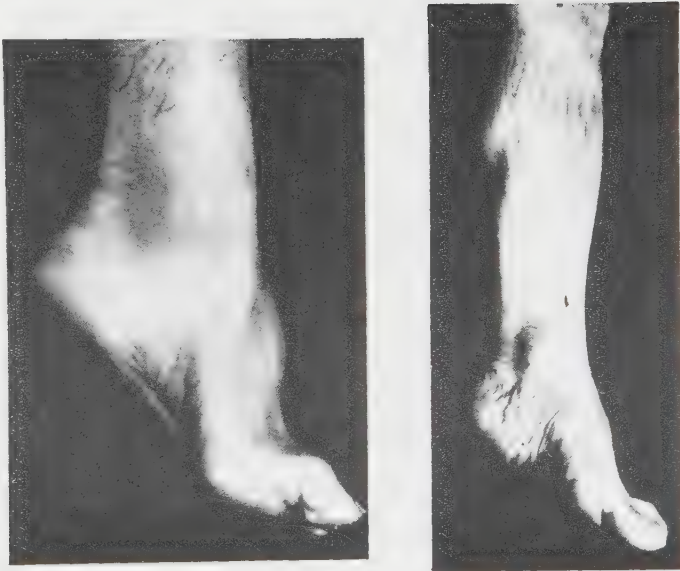


Abb. 10

oben: Typische Wadenkrampfstellung bei
E 605-Vergiftung

unten: Hakenförmige Aufstellung der Groß-
zehe bei E 605-Vergiftung

(nach MARESCH 1957)

Tabelle 5 Pathologisch-anatomisches Bild nach Vergiftung mit E 605
modifiziert nach PRIBILLA (1954/55)

Magen	Darm	Leber	Respirations- trakt	Herz	Nieren	Milz	ZNS
Schleimhaut gelb oder gelbgrün geschwollen (evtl. blau durch Warn- farbstoff)	Rötung Quellung Blutung	Stauung Ver- fettung	Lungen- blähung Lungenödem Lungen- stauung	Mit flüssi- gem Blut gefüllt Dilatation	Stauung	Kollaps- milz	Hirn- schwellung Hirnödem

Die Tabelle 5 beschreibt das pathologisch-anatomische Bild innerer Organe nach PRIBILLA (1954/55) mit dem fast alle Autoren einverstanden sind.

II. PROBLEMSTELLUNG

Schon KRISCH (1968) hatte die Vermutung geäußert, daß die Paraoxonase des menschlichen Serums einen Polymorphismus aufweist, der genetisch bedingt sein könnte.

Die von GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter (1973) mittels der Anti-ChE-Technik untersuchten Familien, machten die genetische Determination dieses Polymorphismus wahrscheinlich. Aufgrund mehrerer Untersuchungen von GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter (1969, 1973), scheint die Einteilung in drei Gruppen verschiedener Restaktivitäten der Serumcholinesterase nach Inkubation mit E 600 und somit eine trimodale intermediäre Vererbung wahrscheinlicher.

Diesem intermediärem Prinzip der Genetik würden zwei gleichwertige Gene zugrunde liegen.

1. Ein Gen für niedrige Paraoxonase-Aktivität: "1"
2. Ein Gen für hohe Paraoxonase-Aktivität: "2"

Damit wäre eine genetische Determination in drei Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Cholinesterase-Restaktivität, gemessen in Prozent der Ausgangsaktivität, gegeben (siehe Tab. 3 und 4).

Um diesen genetisch determinierten Polymorphismus durch neue Untersuchungen weiter zu klären, und das 2-Allele-Modell zu prüfen, habe ich Seren von 22 Familien meiner Heimat Kreta, und zwar von meinem Geburtsort Charakas und einem Dorf nörd-

lich von Charakas gelegen, Diavaide, spektrophotometrisch nach KRISCH (1968) untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Untersuchungen zur Genetik der menschlichen Serum-Paraoxonase fortzuführen, dieses Mal anhand eines zum ersten Mal untersuchten kretischen Kollektivs.

Die aktuelle Problematik läßt sich wie folgt präzisieren:

- Ist die heutige Bevölkerung Kretas homogen und ist sie mono- bzw. polyethnischer Herkunft ?
- Wie sieht die Verteilung der Paraoxonase-Aktivität bei der kretischen Bevölkerung aus ?
- Gibt es eine Abhängigkeit zwischen der rassischen Herkunft des untersuchten Kollektivs und der Paraoxonase-Aktivität, wie es bereits PLAYFER (1976) und DIEPGEN (1984) zeigten ?
- Ist die Aktivität der Serumparaoxonase vom Alter abhängig ?
- Läßt sich bei der Aktivitätsverteilung der Serumparaoxonase ein Polymorphismus feststellen und besteht dabei Geschlechtsdimorphismus ?
- Kann die Vermutung der Erlanger Arbeitsgruppe über eine intermediäre Vererbung der E 600-spaltenden Aktivität des menschlichen Serums auch bei dem kretischen Kollektiv bestätigt werden ?
- Gibt es, falls ein auf einem eventuellen Zwei-Allele-Modell basierender Polymorphismus existiert, eine Korrelation zwischen Elternteil und gleichgeschlechtlichem bzw. nicht gleichgeschlechtlichem Kind ?

- Welche Bedeutung hätte eine eventuell niedrige Paraoxonaseaktivität der kretischen Bevölkerung in ihrem beruflichen Alltag ?

Da die Blutuntersuchungen dieser Arbeit statistisch betrachtet eine Beziehung zu der rassischen Herkunft der Probanden haben könnte, und da die Beschränkung auf Familien eines bestimmten geographischen Raumes, die spätere Prüfung einer regionalen Verteilung ermöglichen soll, wird das kretische Kollektiv zuerst rassisch dargestellt.

III. RASSISCHE DARSTELLUNG

DES UNTERSUCHTEN KRETISCHEN KOLLEKTIVS

1. Definitionen der Begriffe "Rasse" und "Art"

Ein wichtiges Forschungsobjekt der Anthropologie (Menschenlehre) ist die Systematik der Menschheit, die wiederum von zwei großen Begriffen geprägt ist, nämlich Species und Varietas, d.h. Art und Rasse. Über den Terminus "Art" sind alle Anthropologen einig, nämlich daß alle Individuen zu einer Art zu zählen sind, die sich untereinander fruchtbar kreuzen können und deren Nachkommen wiederum untereinander fruchtbar kreuzbar sind (GLOWATZKI 1976). Alle Menschen gehören also zu derselben Art.

Rassen sind Gruppen, die sich zwar in auffälligen erblichen Merkmalen untereinander unterscheiden, sich aber dennoch untereinander fruchtbar kreuzen können. Arten bestehen also aus Rassen, oder die Rasse ist eine Teilgruppe einer Art, die sich durch kennzeichnende Häufung und Variabilität erbbedingter Merkmale und Merkmalskombinationen von anderen Teilgruppen der gleichen Art unterscheidet (GLOWATZKI 1976).

Um wissen zu können, wie man innerhalb einer Art verschiedene Rassen abgrenzen und unterscheiden kann, muß man den Begriff Rasse typologisch oder populationsgenetisch definieren:

1. Die t y p o l o g i s c h e n Definitionen, die die älteren sind, gehen von den Individuen und den Ähnlichkeiten zwischen ihnen aus (SCHWIDETZKI, 1974). Der Hauptvertreter dieser Gruppe (von EICKSTEDT, 1937) definiert die Rassen als natürliche zoologische Formengruppen innerhalb der Hominiden, deren Angehörige eine mehr oder minder kennzeichnende Vereinigung von normalen und erblichen Merkmalen der Gestalt und Verhaltensweise zeigen.

Für VALLOIS (1951) sind Rassen natürliche Gruppierungen von Menschen die ein Ensemble körperlicher erblicher Merkmale gemeinsam haben. Der Arbeitsmodus dieser Definitionsart beschreibt einen Rassentypus der durch Erfassung der wesentlichen gemeinsamen, durch Vergleich ermittelten Merkmale von verschiedenen Rassen entsteht.

2. Die p o p u l a t i o n s g e n e t i s c h e n Rassendefinitionen gehen nicht von Individuen, sondern von Bevölkerungen aus; sie stellen nicht individuelle Merkmalskombinationen, sondern Unterschiede von Merkmals- oder Genhäufigkeiten in den Mittelpunkt der systematischen Arbeit (SCHWIDETZKI, 1974).

STERN (1955), der Hauptvertreter dieser Gruppe, definiert die Rasse als genetisch mehr oder weniger isolierte Gruppe von Menschen, die einen gemeinsamen Gen-Bestand aufweisen, der von dem der Angehörigen aller anderen ähnlichen Isolate verschieden ist.

Zu den Rassenmerkmalen, die eine Rasse von einer anderen innerhalb einer Art unterscheiden, gehören unter anderem die der Form des Körpers mit seiner Größe, den Proportionen und morphologischen Einzelheiten der physiologischen Organfunktion, die Lebensvorgänge, sowie die der biochemischen Körperstruktur und der psychischen Unterschiede was Mentalität, Verhaltensweise usw. anbetrifft. Nach SCHWIDETZKI (1963) sind an "gute" Rassenmerkmale drei Forderungen zu stellen:

- 1) Sie müssen sicher bestimmbar sein,
- 2) sie müssen erblich bedingt und weitgehend umweltstabil sein,
- 3) sie müssen weiterhin auch geographisch variieren.

2. Die Großrassenkreise von heute

Die heutige Weltbevölkerung teilt man in drei Gruppen ähnlicher Rassen, die von EICKSTEDT (1934) Rassenkreise nannte.

- 1) Die Negriden, sie haben eine sehr dunkle Haut, breite Nase, Prognathie, wulstige Lippen und krauses Haar.
- 2) Die Mongoliden, sie haben ein flaches Mittelgesicht und niedrige Nasenwurzel, ausgeprägte Zygomatica und flach liegende Lidspalte, eine sogenannte Mongolenfalte (Nasenlidfalte), dickes, straffes schwarzes Haar und eine für diese Subspecies charakteristische gelbliche Hautfarbe.

3) Die Europiden haben ein reliefreiches Gesicht, eine schmale hohe Nase, schlichtes bis lockiges Kopfhaar und die Tendenz zur Aufhellung der Körperpigmentierung.

4) Dazu kommen noch einige Rassengruppen wie die Australiden und die Pygmiden, die keiner der obengenannten Großrassen zugeordnet werden können, und so eine Sonderstellung einnehmen (HUBERT 1970).

3. Der europide Rassenkreis

Zwei Wege führten die Ur-Europiden nach Europa zur Bildung des gleichnamigen Rassenkreises. Der eine führte über Vorderasien und Nordafrika mit einer Passage von Gibraltar, der andere über die Steppen Südrußlands in zeitlich nacheinander folgenden Zügen und an der Nordküste des Schwarzen Meeres vorbei (GLOWATZKI 1976).

Die Tabelle 6 nach SALLER (1964) zeigt die Bildung der heutigen europiden Rassen aus den Rassen Alt-Europas.

Tabelle 7 zeigt eine von verschiedenen Autoren erarbeitete vergleichende Klassifikation innerhalb des europiden Kreises (SCHWIDETZKI 1971).

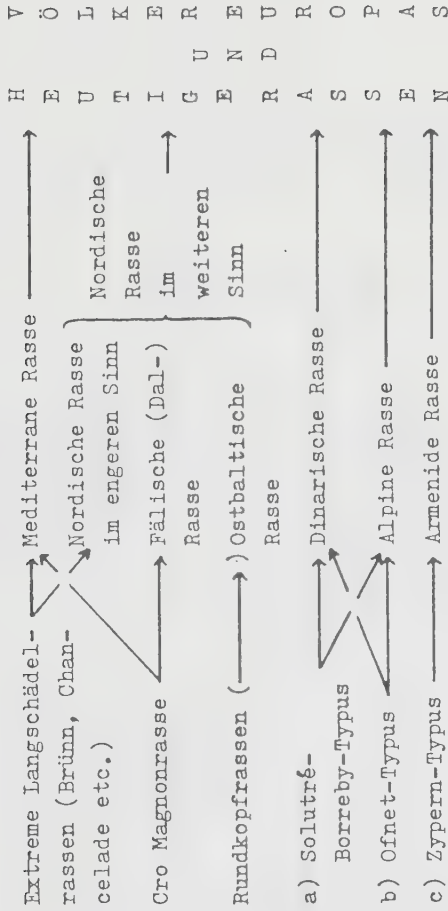


Tabelle 6: Entwicklung der heutigen europäischen Rassen aus den Rassen
Alteuropas (nach SALLER; aus GLOWATZKI 1976)

V. FICKSTEDT	DENIKER	MONTANDON	COON	CZEKANOWSKI	BIASUTTI	LUNDMAN
Nordide	Nordique	Blonde	Nordische und Brünnrasse	Nordische	Nordide	Nordide
Osteuropide	Orientale ou vistulienne	--	Ladogarassee	Sub-nordische	Baltide	Baltide
Alpine einschl. Lappide	Occidentale	Alpine et Lapponienne	Alpine Lappen	Alpine Lapponoide	Alpide Lappide	Alpide Lappide
Dinaride	Adriatique	Adriatique	Dinarische u. Norische	Dinarische	Adriatide	Dinaride
Armenide	Assyroide	Anatolienne et Pamirienne	Armenoide	Armenoide	Armenide	Armenide
Turanide	Turko-Tatare	Turanienne	--	--	Turanide	Turanide
Orientalide	Arabe	Arabe	--	--	Orientalide Arabide	
Medi-terrane	Ibéro-Insulaire Litorale Berbère	Ibéro-Insulaire -- Berbère	Medi-terrane Nordwestliche	Medi-terrane -- Berberide	Medi-terrane	
Indide	Indo-afghane	Indo-afghane	Irano-afghanische	--	Indide	Indide

Tabelle 7: Synoptischer Vergleich der verschiedenen Klassifikationen der Rassen innerhalb des europäischen Rassenkreises (nach GLOWATZKI, 1976)

4. Die mediterrane Rasse und die Kreter

Die heutigen Mediterranen, wie auch der Name verrät, haben ihr Hauptverbreitungsgebiet in Süditalien, Südgriechenland, um die Küsten des Schwarzen Meeres, an den übrigen europäischen Mittelmeerküsten wie Südfrankreich, Spanien aber auch in Portugal, außerdem in Ägypten, Mesopotanien, an den Mittelmeerküsten, wie auch auf Kreta (GLOWATZKI 1976). Siehe Abb. 11.

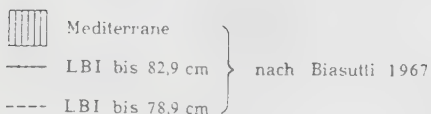


Abb. 11 Längen-Breiten-Index (LBI) und Mediterranide nach BIASUTTI 1967 (aus SCHWIDETZKI: Rassen-systematik 1974)

Da nach metrisch-morphologischen Gesichtspunkten, die Westgriechen stärker brachycephal als die Ostgriechen sind, werden sie dementsprechend rassentypologisch überwiegend als Dinaride, die Ostgriechen wie auch die Kreter als Mediterrane angesehen (XIROTIRIS 1979). Siehe Abb. 12.

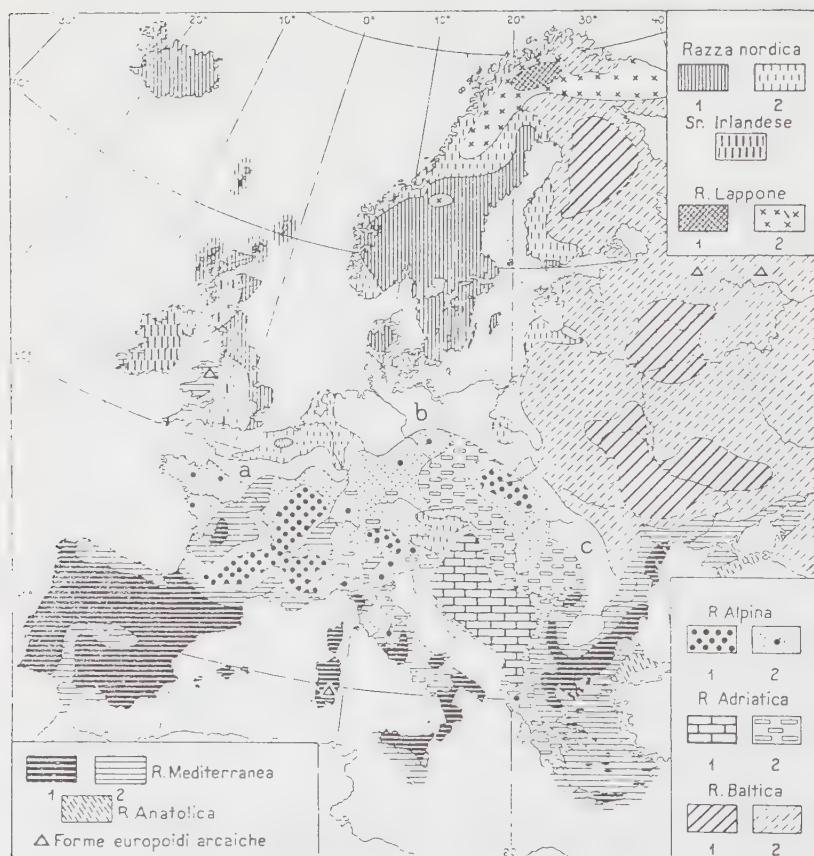


Abb. 12

Rassenkarte von Europa (nach BIASUTTI 1959)
aus: SCHWIDETZKI, Rassensystematik 1974

POULIANOS (1971) versucht eine feine Unterteilung der Mediterraniden und rechnet die Kreter zu den Ostmediterraniden vom ägäischen Typ. Der ostmediterran-ägäische Typ des Kreter unterscheidet sich wesentlich vom mediterranen Typ Nordafrikas und von den entsprechenden der Südküsten Europas. Er ist ein einheitlicher morphologischer Typ, der die Bewohner um das Ägäische Becken (Westküste von Kleinasien, Ägäische Inseln, Thrakien und Südbulgarien) charakterisiert. Siehe Abb. 13.

5. Die Herkunft der Kreter

Um die Herkunft der Kreter unter anthropologischer Sicht besser verstehen zu können, müssen wir einen kurzen Abriss der Geschichte von Kreta geben, die bis 7000 Jahre v. Chr. zurückgeht. Bei der chronologischen Unterteilung der minoischen Kultur verwendete Platon den Begriff "Palast" als schöpferisches Objekt der minoischen Palastkultur (siehe Tab. 8).



Abb. 13 Geographisch dargestellte rassische Zugehörigkeit Kretas zu dem ostmediterranen Typ des Ägäischen Beckens

Tabelle 8: Chronologie der minoischen Kultur nach
EVANS und PLATON

Minoisch (nach EVANS)	Minoisch nach PLATON
Neolithikum 6000-2600	Neolithikum 5500-2600
Frühminoische Periode (FM)	Vor-Palastzeit (Präpalatikum)
FM I 2600-2500	I 2600 - 2400
FM II 2500-2400	II 2400 - 2200
FM III 2400-2100	III 2200 - 2000
Mittelminoische Periode (MM)	Ältere Palastzeit (Protopala- tikum)
MM I um 1950	I 2000 - 1900
MM IIa um 1850	II 1900 - 1800
MM IIb um 1820	III 1800 - 1700
MM III um 1700	(1. Zerstörung der Paläste)
Spätminoische Periode (SM)	Jüngere Palastzeit (Neopala- tikum)
SM I um 1505	I 1700 - 1600
SM II um 1450	II 1600 - 1500
SM III um 1400	III 1500 - 1400
	(2. Zerstörung der Paläste)
	Nachpalastzeit (Postpalatikum)
	I 1400 - 1300
	II 1300 - 1200
	III 1200 - 1100

In der Zeit von 7000-2600 v.Chr. (Neolithikum) besiedelten Einwanderer aus Anatolien die Insel und gründeten ihre ersten Siedlungen in Knossos und Phaestos. In der Vorpalastzeit 2600-2000 v.Chr. (Präpalatikum) kamen neue Einwanderer aus dem Osten, wie die Ausgrabungen der Sippenrundgräber aus der Messara-Ebene zeigen. Aus diesem Gebiet stammt auch ein Großteil des Untersuchungskollektivs.

In der Zeit der älteren Paläste (Protopalatikum) zwischen 2000-1700 v.Chr. errang Kreta Vormachtstellung im Mittelmeer. In der Zeit der neuen Paläste (Neopalatikum) 1700-1400 v.Chr. erlebte die Insel große Naturkatastrophen.

In der Nachpalastzeit (Postpalatikum) 1400-1100 v.Chr. haben wir den Niedergang der minoischen Kultur und das Eindringen mykenischer Griechen.

In der Zeit 1100-67 v.Chr. lebte Kreta in dorischer Gesellschaftsordnung und im Schatten der klassischen und hellenistischen Kultur.

Von 67 v.Chr. bis 395 n.Chr. gehörte Kreta zum Römischen und von 395-824 zum Byzantinischen Reich. Von 824-961 n.Chr. stand Kreta unter arabischer Besatzung. Von 961-1204 geschah die Rückeroberung durch Byzanz und in den Jahren 1204-1669 durch die Venezianer. Anschließend herrschten über 200 Jahre lang die Türken auf der Insel (1669-1898). In der Zwischenzeit autonom geworden, erfolgte im Jahre 1913 der Anschluß an Griechenland.

Von 1941-1944 stand die Insel unter deutscher Besatzung (GALLAS, 1977).

Aus diesem kurzen geschichtlichen Überblick ist zu ersehen, welche bedeutende Rolle die Insel durch ihre interkontinentale Lage zwischen Europa, Asien und Afrika in der Geschichte schon immer gespielt hat, und welche Schicksale die Insel und ihre Bevölkerung im Laufe der vergangenen Jahrtausende erfahren und durchlitten haben. Alle diese Schicksale hinterließen auf die eine oder andere Weise ihre ganz spezifischen Spuren: Menschenrassen, Kulturen, Sitten und Gewohnheiten.

Wir können HOMER schon als den ersten Anthropologen betrachten, der über Kreta und die Kreter etwas geschrieben hat. In seiner Odyssee schreibt er:

"Kreta ist ein Land im dunkelwogenden Meere, fruchtbar und anmutsvoll und rings umflossen. Es wohnen dort unzählige Menschen, und ihre Städte sind neunzig, Völker von mancherlei Stamm und mancherlei Sprachen ! Es wohnen dort Achäer, Kydonen und eingeborene Kreter; Dorier, welche sich dreifach verteilet, und edle Pelasger. Ihrer Könige Stadt ist Knossos, wo Minos geherrscht hat."

Es mag sein, daß die Insel im Laufe der Geschichte die Zuwanderung vieler Stämme und Völker erfahren hat, sie erfüllte ja immer die Funktion einer interkontinentalen Brücke. Trotzdem entstand aus den Kretern eine, doch mit sehr geringen Unterschieden, homogene Bevölkerung, die durch ihren eigenen anthropologischen Typ charakterisiert

wird, und auch unter allen Inseln des Ägaischen Meeres eine Ausnahmestellung einnimmt. Natürlich hat auch hier die Rassenmischung eine Rolle gespielt, wie die folgende Statistik zeigt.

90 % der Schädel nämlich, die die Ausgrabungen auf Kreta ans Licht brachten und die in die mittelminoische Zeit datiert wurden (entspricht dem Protopalatikum), gehören zum Typ des nordöstlichen Mittelmeeres, der Rest zu Kreuzungen. Ebenso gehören von den 78 kretischen Individuen aus dem 18. und dem Anfang des 19. Jahrhunderts n.Chr. die im Museum von Heraklion konserviert sind, mehr als 65 % zum frühen mediterranen Typ, 21 % zu verschiedenen danubischen und anatolo-armenischen Typen, 10 % zu den auf Kreta angesiedelten Türken und 3 % zu subnegriden Kreuzungstypen (FAURE, 1976).

Die Kreter zur Zeit des Minos gehörten schon in ihrer Mehrzahl der weissen mediterranen Rasse an, die aus zwei Gruppen und deren Kreuzungen bestand. Die ältere Gruppe entspricht dem Typ der ersten Steinzeitmenschen Europas und des Nahen Ostens. Sie entstammt möglicherweise der Chromagnon-Rasse und ist auf jeden Fall direkt aus dem Halbinsel-Paläolithikum hervorgegangen. Dabei gab es, wie die archäologische Anthropologie bestätigt, eine alte ägäische Dominante in Kreta. Die zweite Gruppe die man auch europid, oder alpino-dinarisch, oder besser balkano-mediterran nennt, strömte in der Zeit des Neolithikum durch das mittlere Donaubecken in die griechische Halbinsel und nahm bei der Berührung mit dem Mittelmeer Merkmale an, die sie von den Alpino-Danubiern unterschieden.

Man muß auch eine d r i t t e Gruppe, oder dritte Komponente nennen, die als anatolisch, oder wenn man will armenisch, oder vorderasiatisch bezeichnet werden kann. Diese Komponente ist mit der dinarischen Rasse verwandt, mit der man sie manchmal verwechselt. Sie trat in der frühen Bronzezeit (Vor-Palastzeit) auf Kreta auf und vermischte sich mit der früheren mediterranen Komponente. Die Insel der Dodekanes und besonders Rhodos, Karpathos und Kasos, waren die Zwischenstationen in Richtung Kreta im Laufe der Einwanderung aus den Buchten der Südküsten Kleinasiens und Nordsyriens (FAURE, 1976).

Die Untersuchungen von POULIANOS (1971) haben auch bestätigt, daß das Gebiet von Sitia im Osten der Insel anthropologisch dem westlichen Kleinasien ähnlich ist. Er behauptet außerdem, daß das erste Menschenleben auf Kreta in das Paläolithikum zurückgeführt werden kann. Dies widerspricht aber der Meinung von KUSS (1969), der behauptet, daß Kreta während des Paläolithikums ohne menschliche Besiedlung gewesen sei. Allgemein gilt aber, daß der Ägäische Typ der Ostmediterraniden die Kreter charakterisiert und seine Wurzeln im Neolithikum (5500-2600 v.Chr.) hat. Dieser Typ entwickelte sich bis zum Anfang der mittelminoischen Periode und bleibt mit absoluter Mehrheit in einer Zeit von 4000 Jahren bis heute noch beständig. Die Bevölkerungskontinuität von Kreta wird belegt durch reichliches Skelettmaterial, das aus mehreren Perioden stammt und auf diachrone Veränderungen hinweist (Gesichts- und Schädel-

maße, Körperhöhe) (XIROTIRIS).

Aber auch die Ägäische Insel Ikaria weist eine weitgehende Kontinuität der Bevölkerung in den letzten 4000 Jahren nach POULIANOS (1971) auf. Dieser Vergleich wurde angestellt durch rezente Schädel von Ikaria mit mittelminoischen Serien von Kreta.

Die Messungen im anthropologischen Sektor eines Kollektivs von der Insel Thasos im nordägäischen Raum und eines solchen aus dem Balkan Südbulgarien), bewiesen die völlige Identität des anthropologischen Typs mit denen von Kreta (POULIANOS 1966).

Die anthropologischen Untersuchungen der heutigen Bevölkerung von Kreta, die POULIANOS (1971) an 1400 Kretern auf der Insel vorgenommen hat, und in denen pro Person 55 anthropometrische Merkmale in Betracht gezogen werden, führen zu dem Schluß, daß sich der Körpertypus der Kreter seit dem Ende der Minoischen Zeit nur sehr wenig geändert hat, und das die kretische Bevölkerung, was Maße, Pigmentarten und morphologische Merkmale anbetrifft, überwiegend mediterran geprägt ist. Die anthropologischen Merkmale lassen sich gleichmäßig verteilen ohne Ost-West-Gradient, obwohl die Insel mit 254 km Länge sehr ausgedehnt ist.

Da für die früheren Zeiten hier eine Differenzierung in Isolate anzunehmen ist, könnte das auf eine langwährende Durchmischung hinweisen und zu einer Kontinuität der Bevölkerung geführt haben. Diese Annahme wird unterstützt durch den wert-

vollen Fund des minoischen Microcephalus, der von Professor Platon und Davaras bei den Ausgrabungen in Kato Zakros in Ost-Kreta gefunden wurde. Der Fund wird der mittelfinoischen Periode zugeschrieben und stellt den pathologisch verkleinerten Schädel eines 20-jährigen jungen Mannes dar, der eine Größe von ca. 140 cm hatte und in Anbetracht der anthropologischen Grabbeigaben einer adeligen Familie angehört haben müsse, wenn er auch selbst kein Prinz war (siehe Abb. 14).

Die Microcephalie ist ein Typ von Idiotie bei der die Entwicklung des Menschen in jüngerem Alter aufhört. SERGI (1912) behauptet, daß die Microcephalie, welche erblich ist, auch auf Ursachen zurückgeht, die die Evolution des Menschen betreffen kann. Eine derartige Ursache stellt auch die Bildung von Isolaten dar. Kreta ist eine Insel und nur ein langwährendes geographisches Isolat ist in der Lage eine homogene Bevölkerung zu schaffen. Diese Tatsache geht aus den wissenschaftlichen Untersuchungen der minoischen Schädel vom Neolithikum hervor.

Wenn also die Annahme richtig wäre, daß der Microcephalus zur adeligen Klasse gehörte, was die wenigen archäologischen Funde bestätigen, dann hätten wir außer dem geographischen auch das soziale Isolat. Somit könnte man das Auftreten der Microcephalie mit höherer Frequenz annehmen; sie ist erblich und tritt häufiger bei königlichen Familien auf. Wenn diese Annahme richtig ist, dann wäre der Microcephalus zwischen den minoischen Schädeln ein erstes Indiz, daß die ganze minoische Dynastie lokalen Ursprungs sei, wie POULIANOS (1971) durch seine anthropologischen Untersuchungen über die Herkunft der Kreter behauptet.



Τὸ κρανίο τοῦ Μικροκεφάλου σὲ φυσικὸ μέγεθος (μετωπικὴ ὄψη).

Abb. 14

Der Schädel von Mikrocephalus in natürlicher
Größe (frontal)

6. Die morphologischen Rassenmerkmale der Kreter

Der Längen-Breiten-Index ist einer der wichtigsten anthropologischen Begriffe, durch welchen man die Menschen zu gewissen anthropologischen Gruppen einordnet. Dieser Index hat die Formel:

$$I = \frac{\text{maximale Kopfbreite} \times 100}{\text{maximale Kopflänge}}$$

und beschreibt durch eine Zahl die Form des von oben betrachteten Kopfes. Somit können wir drei Kategorien unterscheiden. Unter 75,9 werden die Köpfe *dolichozephal* bezeichnet, d.h. sie sind lang und schmal. Von 76 bis 80,9 sind sie *mesozephal* oder mittelbreit, bei 81 und darüber sind sie *brachyzephal*, d.h. kurz und breit. Bis 1960 war man der Meinung, daß die Zeitgenossen des Minos dolichocephal waren, man hat aber eingesehen, daß für diese Behauptung zu wenig Schädel zur Verfügung standen, daß Länge und Form der Knochen sich im Boden veränderten, verschiedene Rassen denselben Index haben können und daß innerhalb derselben rassischen Gruppe der Kopfindex sich ändern kann. Durch Untersuchungen wurde auch gezeigt, daß die Städte im Vergleich zum Land dolichocephaler sind und daß die Dolichocephalie in den Städten mit dem sozialen Niveau zunimmt. Das wirtschaftliche und soziale Niveau hat einen bestimmenden Einfluß auf die Form des Schädels (FAURE 1976).

Der ostmediterrane ägäische Typ des Kreters bestand schon in der Zeit des Minos (siehe Kap. 5) aus zwei Gruppen und ihrer Kreuzungen. Die älteste Gruppe charakterisiert eine schwache Höhenentwicklung des Gesichtsmassivs und der Schädelwölbung. Je höher der Schädelindex ist, desto größer ist auch die Breite der Augenhöhlen. Die Nase bleibt schmal oder mittelgroß ohne negroiden Einschlag, die Kieferstellung ist gerade und die Stirn senkrecht. Die Körperlänge mit 1.60 m bei den Männern und etwas weniger bei den Frauen, scheint relativ klein gewesen zu sein. Von den 112 Skeletten aus der Zeit des Protopalatikums gehören 60 zu diesem Typ.

Die zweite Gruppe, die wir auch als alpino-dinarisch oder balkano-mediterran kennen, unterscheidet sich von der ältesten Gruppe durch die mittlere Höhenentwicklung des Gesichtsmassivs und der Schädelwölbung, wobei das Gesicht zum Gesamtschädel in einer Relation von 48 % zu 52,7 % steht. Das Gesicht ist schmaler, die Augenhöhlen klein, die Nase schmal bis mittelbreit, eine Orthognathie bis schwache Mesognathie ist hier die Regel. Auch der Wuchs der Männer scheint hier 3 bis 4 cm größer zu sein. Diese Gruppe läßt sich durch 30% der 112 Skelette des Protopalatikums repräsentieren.

Bei der dritten, oder anatolischen Gruppe fällt ein größerer Wuchs, ein fülligerer Körperbau und eine ausgeprägte Behaarung auf. Sie waren brachycephal, hatten eine längere Nase mit breiter und fleischiger Spitze und hoher Wurzel sowie mittlere bis enge Augenhöhlen (FAURE, 1976).

Im allgemeinen kann man für Kreta sagen, daß eine stark langschädelige (dolichocephale) Bevölkerung, in der Hauptsache sehr alte Elemente enthalten haben muß; die Dolichocephalie nahm im Laufe der Zeit zu Gunsten der mesozephalen und brachyzephalen Werte ab (SCHIFF, 1913). Diese Meinung vertritt auch v. LUSCHAN (1913) durch seine cranio- und cephalometrischen Untersuchungen an minoischen und rezenten Schädeln sowie an lebenden Kretern (siehe Tab. 9 und 10).

Tabelle 9: Schematische Gruppierung des Längen-Breiten-Index von alten und modernen kretischen Schädeln in Prozent (nach v. LUSCHAN, 1913)

Bezeichnung	Längen-Breiten-Index	Minoische Schädel %	53 rezent ♂ Schädel %	17 rezent ♀ Schädel %
Dolichocephal	749 u. weniger	58,8	26,6	5,9
Mesozephal	750 bis 800	35,3	54,7	35,3
Brachyzephal	801 und mehr	5,9	18,9	58,8

Tabelle 10: Schematische Gruppierung des Längen-Breiten-Index von lebenden Kretern in Prozenten (nach v. LUSCHAN, 1913)

Bezeichnung	Längen-Breiten-Index	Lebende Kreter, %
Dolichocephal	769 und weniger	31,3
Mesozephal	770 bis 820	44,4
Brachyzephal	821 und mehr	24,4

Nach v. LUSCHAN (1913) muß der Prozeß des Breiterwerdens schon vor der Dorischen Einwanderung begonnen haben. Es gab viele verschiedene Einflüsse, die im Laufe der Generationen die Schädel rundlicher machten, doch als wichtigste Annahme gilt, daß eine Vermischung mit einem rundköpfigen Element eingetreten ist. Der anthropologische Typ des heutigen Kreters zeigt sich durch die anthropometrischen Untersuchungen an einem großen Kollektiv von 1400 untersuchten Personen (POULIANOS 1971) auf ganz Kreta. Siehe Abb. 15 bis 24.

Die heutigen Kreter haben eine durchschnittliche Körpergröße von 168,1 cm, sind mesozephal mit braunen oder gemischten Augen. Es überwiegen die schwarzen und lockigen Haare.

Die Behaarung auf der Brust, im Gesicht und auf den Augenbrauen ist sehr gut und nicht weniger entwickelt als bei den anderen Insulanern der Ägäis. Im allgemeinen haben sie ein schmales Gesicht und eine schmale Nase, die fast immer gerade ist. Die Lippen sind mäßig, die Stirn senkrecht bis fliehend, der Hinterkopf ist ziemlich rund, die Augenbrauenbogen leicht entwickelt (POULIANOS 1971).

Der anthropologische Typ meines Heimatortes Charakas, aus dem die Hälfte meiner Blutproben entnommen wurde, entspricht dem von Pombia, Diavaide, woher die andere Hälfte der Blutproben des Untersuchungskollektivs stammt, entspricht dem Typ von Archanes. Sowohl Charakas wie auch Diavaide liegen in breiten gut zugänglichen Ebenen. Die anthropometrischen Unter-

suchungen von SCHIFF (1913), v. LUSCHAN (1913) und POULIANOS (1971) sagen aus, daß bei Bewohnern der Ebene die Körpergröße kleiner, die Gesichter breiter und die Köpfe brachycephaler sind im Vergleich zu den Menschen des Hochlandes (vgl. die Abb. 19 und 20).

Anthropologische repräsentative Typen von Kreta (nach POULIANOS 1971), siehe auch dazu Abb. 24.



Abb. 15

Anthropologischer repräsentativer Typ
aus Kantaros

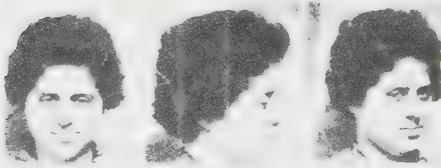


Abb. 16

Anthropologischer repräsentativer Typ
aus Chora-Sphakion



Abb. 17

Anthropologischer repräsentativer Typ
aus Rethymnon



Abb. 18

Anthropologischer repräsentativer Typ

aus Anogia



Abb. 19

Anthropologischer repräsentativer Typ

aus Fombia, in der Nähe von Charakas,

Standort der 1. Hälfte des Untersuchungs-

gebietes



Abb. 20

Anthropologischer repräsentativer Typ
aus Archanes, in der Nähe von Diavaide,
Stammort der 2. Hälfte des Untersuchungs-
kollektives



Abb. 21

Anthropologischer repräsentativer Typ
aus Izermiadon



Abb. 22

Anthropologischer repräsentativer Typ
aus Ierapetra



Abb. 23

Anthropologischer repräsentativer Typ
aus Sitia

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Kretische Familien als Probanden

Das kretische Kollektiv - Gegenstand unserer Untersuchung - besteht aus 22 Familien mit 66 Kindern. Die Anzahl der Kinder verteilt sich auf 20 Familien mit drei und jeweils eine Familie mit zwei und vier Kindern. Von den untersuchten 110 Probanden sind 63 männlich und 47 weiblich. Von den 66 Kindern sind 41 männlich und 25 weiblich.

Sämtliche Blutproben wurden im mittleren Teil der Insel Kreta entnommen. Die ausgewählten Orte liegen in der Nähe meines Heimatortes Charakas. Wie die Ausführungen in Kapitel III zeigen, handelt es sich mit größter Wahrscheinlichkeit um einen ethnischen Querschnitt durch die gesamte Inselbevölkerung. Das Gebiet kann als repräsentativ für die heutige Gesamtinselbevölkerung angesehen werden. Dabei kann angenommen werden, daß bei den ausgewählten 22 Familien ein guter Querschnitt vorliegt.

2. Entnahme der Blutproben

Den Probanden wurde mit Monovetten 5 ml Blut aus der Armvene entnommen. Die Blutproben wurden, um eine Verwechslung zu vermeiden, numeriert und mit dem Namen der jeweiligen Familienmitglieder versehen. Danach wurden sie im Kühlschrank aufbewahrt und am nächsten Morgen in einem Behälter mit Eiswürfeln nach Heraklion transportiert.

3. Gewinnung der Seren, Aufbewahrung und Transport

In der Hämatologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses "Venizelion Neselemon" in Heraklion wurden die Seren gewonnen. Mit einer Geschwindigkeit von 3000 U/min wurden die Blutproben zentrifugiert, wobei darauf geachtet wurde, daß keine Hämolyse durch Platzen der Erythrozytenmembran auftrat. Die durch diesen Prozeß abgetrennte Serumschicht wurde vorsichtig von den Blutkörperchen dekantiert. Anschließend wurden die gewonnenen Seren bei einer Temperatur von -20°C tiefgefroren. In diesem Zustand wurden sie abwechselnd mit einer Schicht Kühllissen in ein Kühlaggregat verpackt und per Flugzeug unversehrt nach Deutschland transportiert. Die Proben erreichten das Leibniz-Institut innerhalb von $1\frac{1}{2}$ Tagen nach ihrer Gewinnung, so daß für die weiteren Analysen kein Aktivitätsverlust der Paraoxonase zu erwarten war, da, wie Untersuchungen von CHURO (1960) gezeigt haben, tiefgefrorene Seren ohne weiteres drei Wochen überstehen.

4. Messung der Aktivität

Die Messung der Paraoxonaseaktivität erfolgte nach der Methode von KIRICH (1960).

Lösungen:

0,1 M Glycin-Natronlauge-Puffer (pH 11,2)

1,75 g Glycin und 2,245 g NaCl abwägen, etwa 800 ml Aqua bidestillat zugeben. Solange mit dem Magnetrührer rühren,

bis alles gelöst ist. pH mit 1m NaOH (40 g auf 1 l Wasser) auf 11,2 einstellen, mit pH-Meter prüfen. Dann die Lösung mit Aqua bidest. auf 1000 ml auffüllen.

Trispuffer (pH 6,0)

10,114 g Tris (= Tris-Hydroxymethyl-amino-methan) abwiegen, etwa 500 ml Aqua bidest. zugeben. Solange mit dem Magnet-rührer rühren, bis alles Tris gelöst ist. Unter ständigem Rühren pH bei 20° C mit 1m HCl auf pH 6,0 einstellen (mit pH-Meter prüfen). Dann wird die Lösung mit Aqua bidest. auf 1000 ml aufgefüllt.

E 600-Stammlösung

($1,0 \times 10^{-3}$ M in 0,1 M Trispuffer pH 6,0). 0,25 ml E 600 (Paraoxon) in 100 ml Trispuffer pH 6,0 geben, dann 5-10 min auf der Urtelplatte mischen.

E 600-Gebrauchslösung

Die E 600-Stammlösung wird zum Gebrauch jeweils 1 : 5 mit Aqua bidest. verdünnt, z.B. 10 ml E 600-Stammlösung und 40 ml Aqua bidest.

Serumverdünnung

Für die Antikörpermessung wurde das Serum 1 : 5 mit 0,9%-iger Kochsalzlösung verdünnt, z.B. 1 ml Serum und 4 ml 0,9 %ige Kochsalzlösung. Die Lösungen wurden in entsprechenden Mengen (z.B. je 3,3 ml Glycin-Natronlauge-Puffer pH 11,2) in Reagenzgläsern im Wasserbad auf 25°C gebracht.

5. Berechnung

Zur Umrechnung der Extinktionsdifferenz in nMol wird der molare Extinktionskoeffizient von p-Nitrophenol (in Glycin NaOH-Puffer pH 11,2) bei 405 nm = $18,05 \cdot 10^6 \text{ cm}^2 \cdot \text{M}^{-1}$ zugrundegelegt. 10 nMol p-Nitrophenol gelöst in 1 ml hätten danach bei $d = 1 \text{ cm}$ und $\lambda = 405 \text{ nm}$ eine Extinktion von 0,1805.

Unter weiterer Berücksichtigung der Serumverdünnung (Umrechnung auf ml Serum durch Multiplikation mit dem Faktor 10), der Meßzeit (Umrechnung auf 1 min mittels Division durch 2,5) und des Ansatzvolumens (= 4,8 ml, Multiplikation mit dem Faktor 4,8) errechnet sich die Enzymaktivität nach folgender Formel:

$$\text{Aktivität} = \frac{E \cdot 10 \cdot 4,8 \cdot 10}{0,1805 \cdot 2,5} = E \cdot 1063 \text{ (U/l)}$$

6. Richtigkeitskontrolle

Vor Beginn der eigentlichen Messung wurde mit Hilfe eines Testserums hoher Aktivität, dessen Paraoxonaseaktivität bekannt war, die Richtigkeit der Lösungen, des Ansatzes und des Vorgehens geprüft. Im Anschluß daran wurde die Aktivität des Serums eines Kollegen unter gleichen Bedingungen 5 mal gemessen.

Dabei ergab sich eine mittlere Extinktionsdifferenz von $E = 0,240$. Die Abweichungen der verschiedenen Meßwerte

lagen unter $\pm 0,1 \%$, wobei gleichzeitig den Anforderungen an die Präzision genüge geleistet wurde. Nun wurde vor dem Einsatz einer jeden neuen E 600-Gebrauchslösung mit Hilfe dieses Serums, von dem eine genügende Menge gewonnen worden war, die Richtigkeit erneut überprüft. Wurde dabei eine Abweichung von mehr als $\pm 2 \%$ festgestellt, haben wir die Gebrauchslösung verworfen und eine neue hergestellt. War die Abweichung der neu angesetzten Gebrauchslösung wieder außerhalb des 2%-Bereichs, so haben wir eine neue Stammlösung erstellt.

7. Erhebung, Erfassung und Auswertung der Daten

Alle Daten wurden, soweit sie bekannt waren, auf einem standardisierten Datenerhebungsbogen (Abb. 25) erfaßt, anschließend auf Lochkarten übertragen und in den Siemens Computer 7738 bzw. 7541 des medizinischen Fachbereichsrechners der Universität Erlangen-Nürnberg eingelesen.

Die drei letzten Untersuchungsobjekte des Datenerhebungsbogens d.h.

9. nicht EDTA-hemmbar Aktivität,
10. Blutgruppe ABO-System und
11. Rh-System

wurden bei dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Datenerhebungsbogen: menschliche Serumparaoxonase

1. Lfd.Nr. der Doktorarbeit aus
der die Daten entnommen wurden 1-2
2. Lfd.Nr. der Familien 3-4
3. Lfd.Nr. der Probanden
000-499 = nichtverwandte Einzelpersonen
500-999 = Familienmitglieder 5-7
4. Code 1 = nichtverwandte Einzelpersonen
2 = Vater
3 = Mutter
4 = Kind 8
5. Kinderzahl der Familie, falls größer 1 9
6. Alter in Jahren 10-11
7. Geschlecht 1 = männlich
2 = weiblich 12
8. Gesamtaktivität der mensch-
lichen Serumparaoxonase 13-16
9. Nicht EDTA-hemmbar Aktivität 17-19
10. Blutgruppe 1 = Blutgruppe A
ABO-System 2 = Blutgruppe B
3 = Blutgruppe AB
4 = Blutgruppe 0 20
11. Blutgruppe 1 = Rh-positiv (Rh)
2 = Rh-negativ (rh) 21

Abb. 25 Datenerhebungsbogen

8. Ergebnisse der untersuchten Familien

a) Messergebnisse

In der nachfolgenden Tabelle werden die 22 Familien des untersuchten kretischen Kollektivs eingetragen. Der Familienvater wird mit V, die Mutter mit M und die Kinder werden mit K bezeichnet; das Geschlecht mit m für männlich und w für weiblich, außerdem ist das Alter und die Verteilung der gesamten Paraoxonaseaktivität in U/L angegeben.

Tabelle 11: Name, Geschlecht, Alter und Paraoxonaseaktivität der als Familienmitglieder untersuchten Probanden des kretischen Kollektivs mit dem dazugehörenden Paraoxonase-Typ

Nr.	Name	Beziehung z.Familie	Geschlecht	Alter (Jahre)	Paraoxonase- aktivität (U/l)	Para- oxonase- Typ
1	Ch.K.	V	m	75	53,6	1-1
	Ch.E.	M	w	71	75,4	1-1
	Ch.M.	K	m	36	84,3	1-1
	Ch.N.	K	m	41	76,5	1-1
	Ch.G.	K	m	43	63,0	1-1
2	K. D.	V	m	48	78,6	1-1
	K. E.	M	w	40	313,0	2-1
	K. E.	K	m	18	217,3	2-1
	K. G.	K	m	14	142,4	2-1
	K. T.	K	w	20	197,1	2-1
3	B. J.	V	m	45	48,3	1-1
	B. M.	M	w	28	131,8	2-1
	B. A.	K	w	4	157,1	2-1
	B. M.	K	m	9	190,6	2-1
	B. K.	K	m	7	135,3	2-1

Nr.	Name	Beziehung z. Familie	Geschlecht	Alter (Jahre)	Paraoxonase- aktivität (U/l)	Para- oxonase- Typ
1	K. I.	V	m	50	46,7	1-1
	K. E.	M	w	41	285,9	2-1
	K. D.	K	m	12	294,2	2-1
	K. St.	K	w	9	69,8	1-1
	K. E.	K	w	8	247,6	2-1
5	Ch. S.	V	m	63	71,7	1-1
	Ch. M.	M	w	54	331,6	2-2
	Ch. E.	K	w	31	159,4	2-1
	Ch. C.	K	w	29	290,1	2-1
	Ch. E.	K	w	25	213,1	2-1
6	D. M.	V	m	42	72,8	1-1
	D. Ch.	M	w	42	81,8	1-1
	D. G.	K	m	4	59,5	1-1
	D. D.	K	m	10	74,7	1-1
	D. A.	K	m	12	56,3	1-1
7	S. G.	V	m	49	62,1	1-1
	S. K.	M	w	46	156,7	2-1
	S. E.	K	w	11	47,8	1-1
	S. E.	K	m	8	184,9	2-1
	S. P.	K	m	9	52,0	1-1
8	B. J.	V	m	31	85,5	1-1
	B. A.	M	w	31	81,8	1-1
	B. M.	K	m	7	84,5	1-1
	B. E.	K	w	4	83,9	1-1
9	St. P.	V	m	36	252,4	2-1
	St. E.	M	w	34	173,2	2-1
	St. N.	K	m	9	150,5	2-1
	St. E.	K	m	14	285,4	2-1
	St. K.	K	m	11	415,6	2-2

Nr.	Name	Beziehung z.Familie	Geschlecht	Alter (Jahre)	Paraoxonase- aktivität (U/l)	Para- oxonase- Typ
10	N. G.	V	m	60	205,6	2-1
	N. M.	M	w	41	218,2	2-1
	N. K.	K	m	19	277,9	2-1
	N. A.	K	w	16	230,1	2-1
	N. N.	K	m	17	192,7	2-1
11	Tz.G.	V	m	57	74,4	1-1
	Tz.V.	M	w	51	52,6	1-1
	Tz.K.	K	m	26	74,4	1-1
	Tz.S.	K	w	21	73,8	1-1
	Tz.J.	K	m	30	78,6	1-1
12	M. J.	V	m	64	46,2	1-1
	M. M	M	w	65	206,7	2-1
	M. N.	K	m	30	76,0	1-1
	M. J.	K	m	35	153,6	2-1
	M. E.	K	m	36	63,2	1-1
13	St.V.	V	m	44	62,7	1-1
	St.A.	M	w	41	87,6	1-1
	St.E.	K	w	18	61,1	1-1
	St.G.	K	w	10	80,2	1-1
	St.K.	K	w	6	59,5	1-1
	St.A.	K	m	16	63,7	1-1
14	St.G.	V	m	56	64,3	1-1
	St.A.	M	w	52	47,8	1-1
	St.J.	K	m	25	76,5	1-1
	St.C.	K	m	27	64,8	1-1
	St.M.	K	w	30	76,5	1-1
15	T. M.	V	m	49	55,8	1-1
	T. P.	M	w	47	65,3	1-1
	T.Ch.	K	m	23	65,3	1-1
	T. P.	K	m	19	69,0	1-1
	T. F.	K	w	14	81,3	1-1

Nr.	Name	Beziehung z.Familie	Geschlecht	Alter (Jahre)	Paraoxonase- aktivität (U/l)	Para- oxonase- Typ
16	M. E.	V	m	40	61,6	1-1
	M. P.	M	w	46	59,5	1-1
	M. A.	K	m	10	35,0	1-1
	M. E.	K	m	9	53,6	1-1
	M. R.	K	w	14	61,6	1-1
17	M. D.	V	m	53	209,9	2-1
	M.Ch.	M	w	47	246,0	2-1
	M. K.	K	m	15	248,7	2-1
	M.St.	K	w	14	153,6	2-1
	M. F.	K	m	11	217,9	2-1
18	T. G.	V	m	41	215,2	2-1
	T. E.	M	w	33	59,5	1-1
	T.Th.	K	m	7	187,6	2-1
	T. P.	K	m	10	196,6	2-1
	T. J.	K	m	8	164,7	2-1
19	V. D.	V	m	60	45,1	1-1
	V. E.	M	w	56	54,2	1-1
	V. G.	K	w	15	71,2	1-1
	V. P.	K	m	20	30,2	1-1
	V. M.	K	w	30	62,7	1-1
20	St.E.	V	m	64	63,4	1-1
	St.E.	M	w	63	322,0	2-2
	St.G.	K	m	30	176,9	2-1
	St.P.	K	m	36	252,4	2-1
	St.N.	K	m	34	193,1	2-1
21	W. D.	V	m	50	202,5	2-1
	W.St.	M	w	33	71,7	1-1
	W. Z.	K	m	8	62,7	1-1
	W. A.	K	m	15	312,0	2-1
	W. P.	K	m	11	241,8	2-1
22	F. N.	V	m	47	285,4	2-1
	F. R.	M	w	33	196,1	2-1
	F. M.	K	w	13	223,2	2-1
	F. E.	K	w	10	264,1	2-1
	F. I.	K	w	7	150,4	2-1

b) Verteilung der Variablen Alter und Paraoxonase-
Gesamtaktivität des untersuchten Kollektivs

Das Kollektiv bietet eine breite Altersspanne von 71 Jahren, groß genug um den Verteilungsraum der Paraoxonase im Vergleich zu den verschiedenen Altersstufen zu betrachten (siehe Tab. 14). Das Mindestalter betrug 4 Jahre bei drei Kindern aus Diavaide, und zwar zwei Mädchen und ein Junge. Der älteste Proband ist ein 75 Jahre alter Vater, ebenfalls aus Diavaide. Einer von seinen Söhnen ist mit 43 Jahren als das älteste Kind des Kollektivs, der seinerseits wieder Vater von zwei Kindern ist, die nicht zu der Kollektivgruppe gehören. Dieses älteste Kind des Kollektivs ist um 15 Jahre älter als die jüngste Mutter, die mit ihren 28 Jahren einer anderen Familie angehört. Das Durchschnittsalter der Väter und Mütter als eigene Gruppe kann mit 48,16 Jahren relativ hoch angesehen werden, sinkt aber auf 29,72 Jahre im Gesamtkollektiv ab, durch den Einfluß der 66 Kinder, die mit einem Durchschnittsalter von 17,42 das ganze Kollektiv unter ein Alter von 30 Jahren bringt.

Das Durchschnittsalter der Männer liegt um 6 Jahre höher, als das der Frauen. Ein recht typischer Unterschied bei den Familien auf Kreta. Somit ergibt sich eine Differenz der Standardabweichung zwischen Väter und Mütter von einem Jahr, dieselbe Differenz auch zwischen Eltern und Kindern.

An allen 5 Gruppen läßt sich eine positive, rechts liegende Schiefe der Verteilung beobachten. Vergleiche auch die Abb. 26 bis 30.

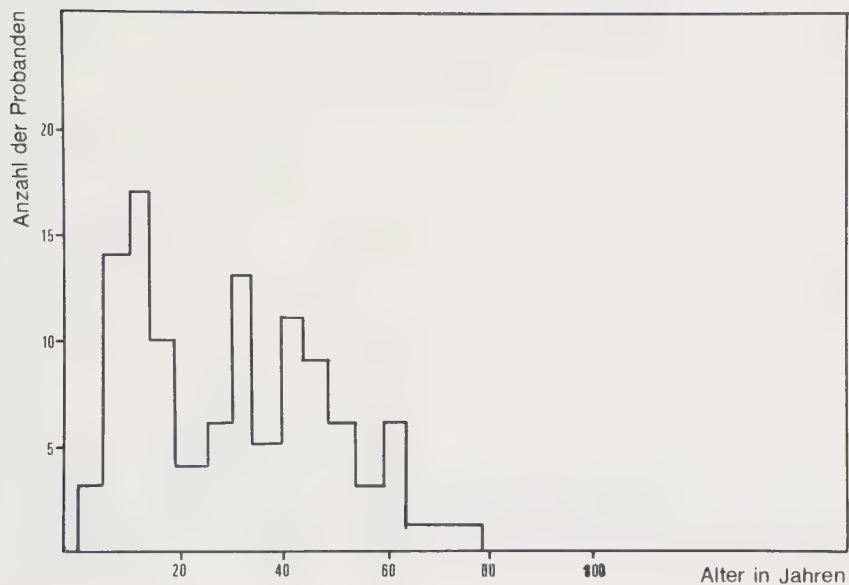


Abb. 26 Altersverteilung des gesamten kretischen Kollektivs.

$n = 110$

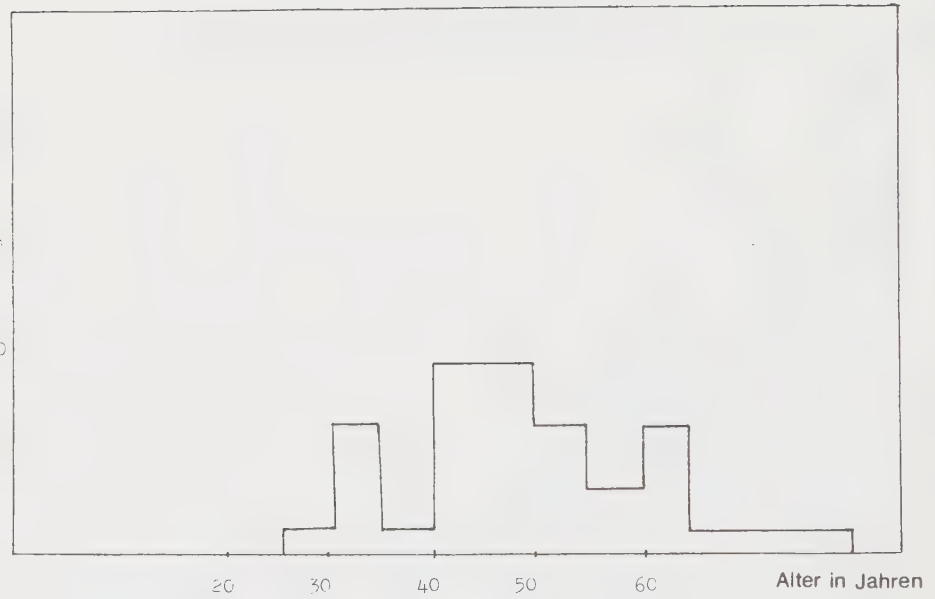


Abb. 27 Altersverteilung der Väter und Mütter
des Kollektivs.

n = 44

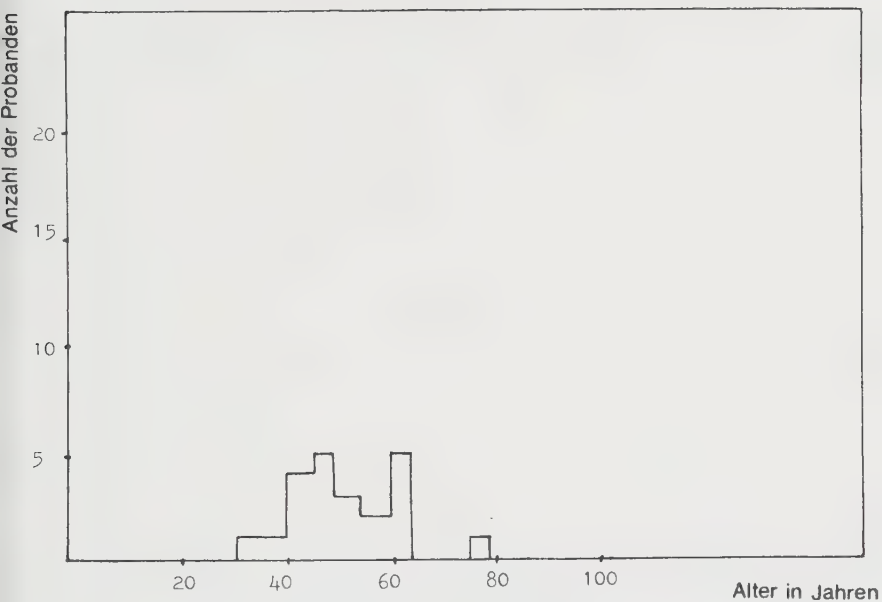


Abb. 28 Altersverteilung der Väter
n = 22

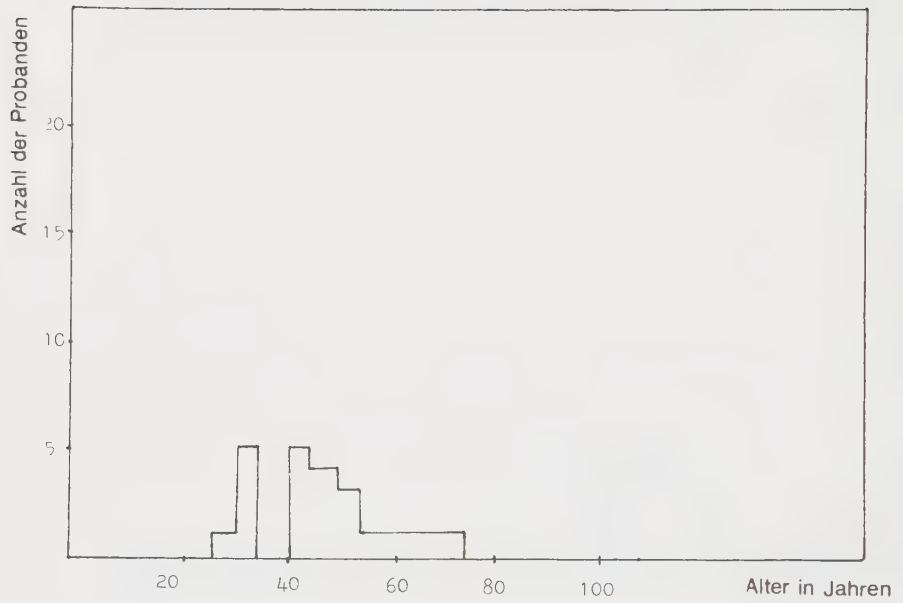


Abb. 29 Altersverteilung der Mütter
n = 22

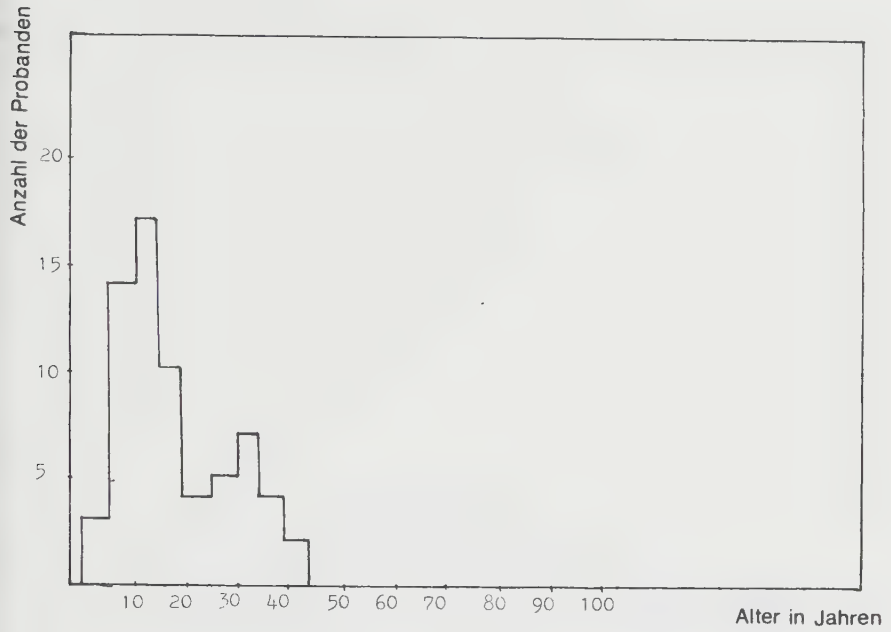


Abb. 30 Altersverteilung der Kinder

n = 66

Die nach der spektrophotometrischen Methode nach KRISCH (1968) gemessene Serumparaoxonase-Aktivität des kretischen Kollektivs wurde, wie Abb. 31 zeigt, in eine Gruppe mit niedriger Aktivität 0-110 U/l, eine mit mittlerer Aktivität 120-320 U/l und eine mit hoher Aktivität ab 321 und höher eingeteilt. Die niedrigste Aktivität von 30,2 U/l weist ein 20-jähriger Junge auf, der als Proband zu den Kindern einer Familie aus Charakas gehört. Den höchsten Aktivitätswert mit 415,6 U/l zeigt ein 12-jähriger Junge aus meiner eigenen Verwandtschaft. Die Durchschnittsaktivität des Kollektivs zeigt, daß die meisten Probanden der mittleren Klasse angehören (siehe Tab. 14).

Vergleicht man die Werte der Väter mit denen der Mütter, stellt man fest, daß die durchschnittliche Aktivität der Väter der Gruppe mit der niedrigen Aktivität zugeordnet wird, die der Mütter der zweiten Gruppe. Die Paraoxonase der Mütter ist durchschnittlich um 43 U/l aktiver als die der Väter und um 10 U/l als die der Kinder (vergleiche dazu die Abbildungen 31 bis 35).

In den Abb. 36 und 37 sind die Korrelationsdiagramme bezüglich Alter und Paraoxonase-Gesamtaktivität für das Gesamtkollektiv einerseits, und für die Eltern als eigenständiges Kollektiv nichtverwandter Personen andererseits, dargestellt. Beide Gruppierungen haben denselben Korrelationskoeffizient, was aussagt, daß die Paraoxonaseaktivität sowohl im hohen Alter (Eltern) wie auch im jungen Alter (Kinder), einen ähnlichen Verteilungsmodus aufweist.

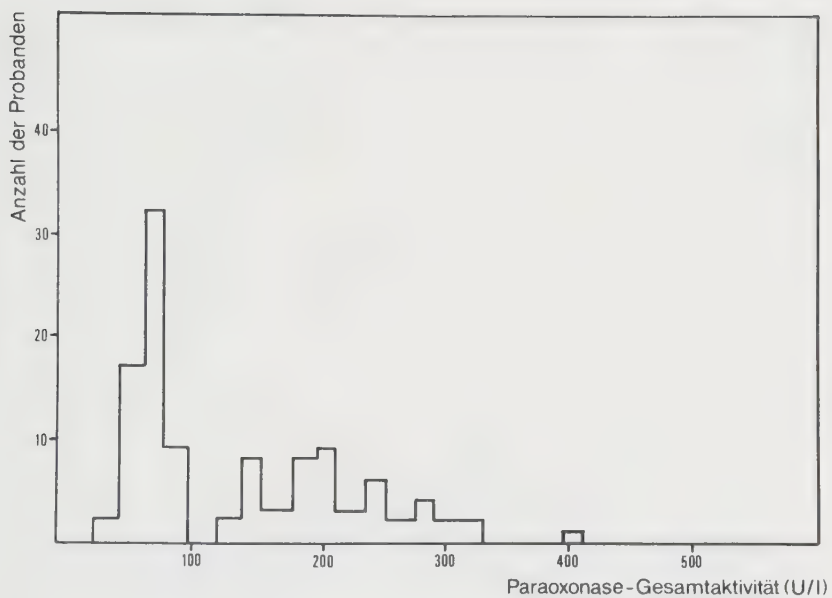


Abb. 31 Paraoxonase-Gesamtaktivitätsverteilung
aller untersuchten Kreter

n = 110

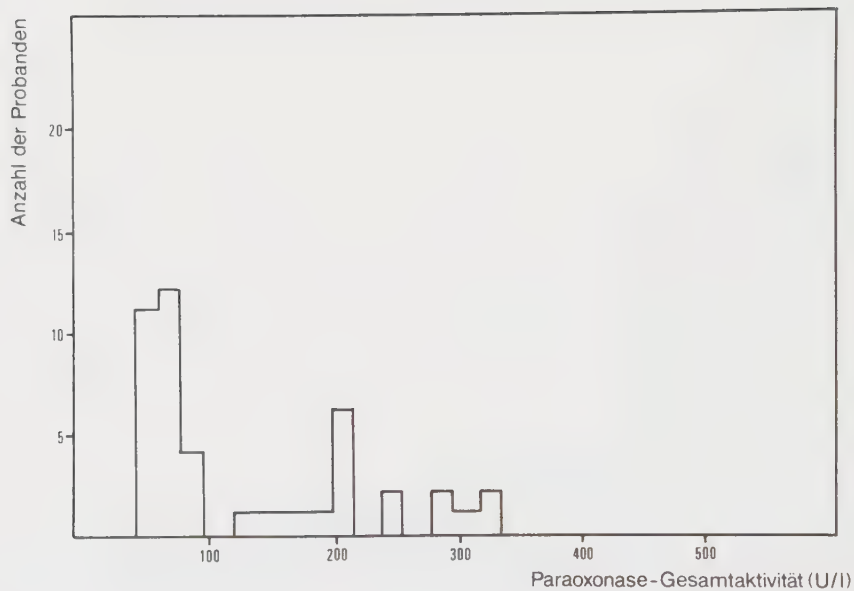


Abb. 32 Verteilung der Paraoxonase-Gesamtaktivität bei 44 Vätern und Müttern

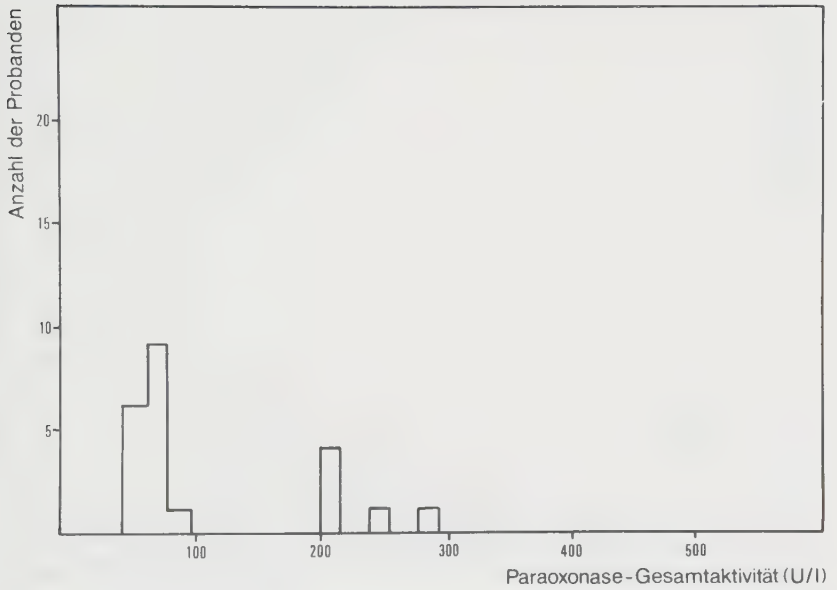


Abb. 33 Verteilung der Paraoxonase-Gesamtaktivität
bei 22 Vätern

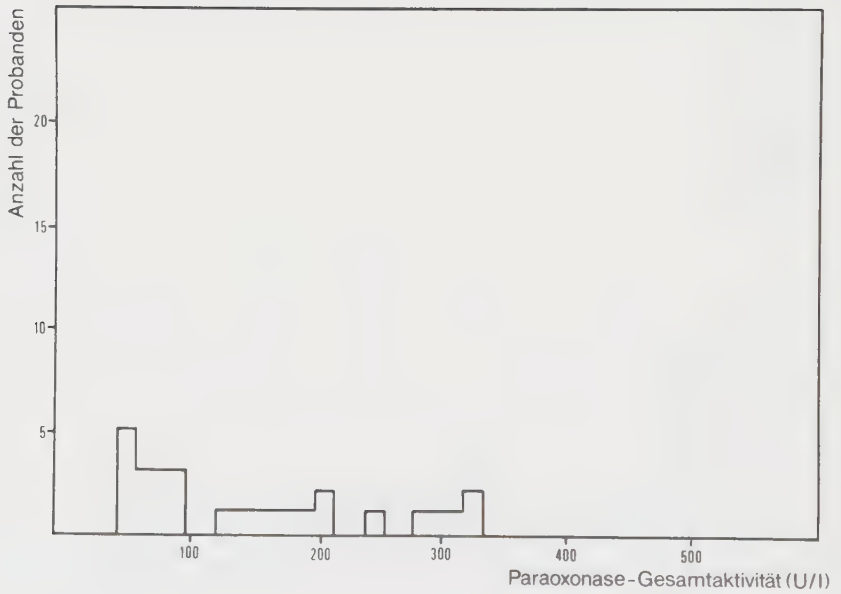


Abb. 34 Verteilung der Paraoxonase-Gesamtaktivität bei 22 Müttern

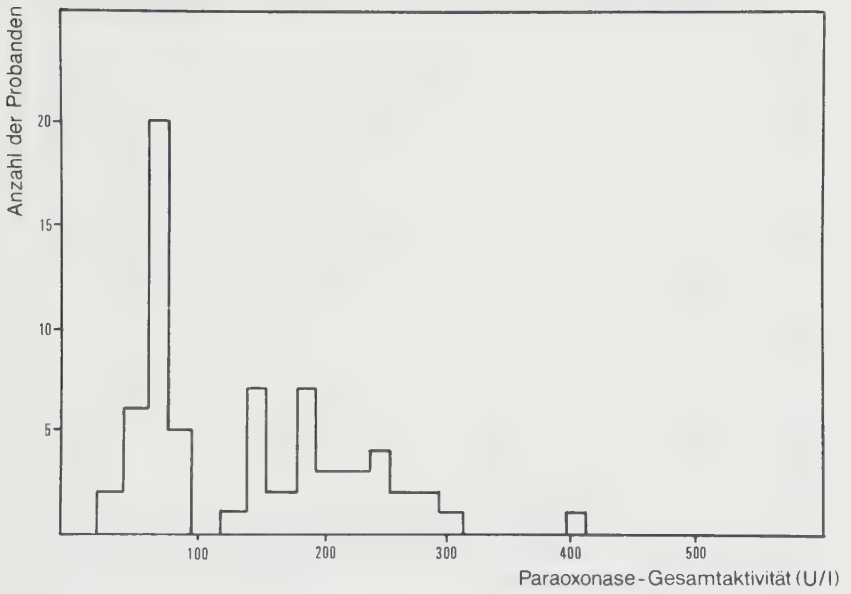


Abb. 35 Verteilung der Paraoxonase-Gesamtaktivität
bei 66 Kindern

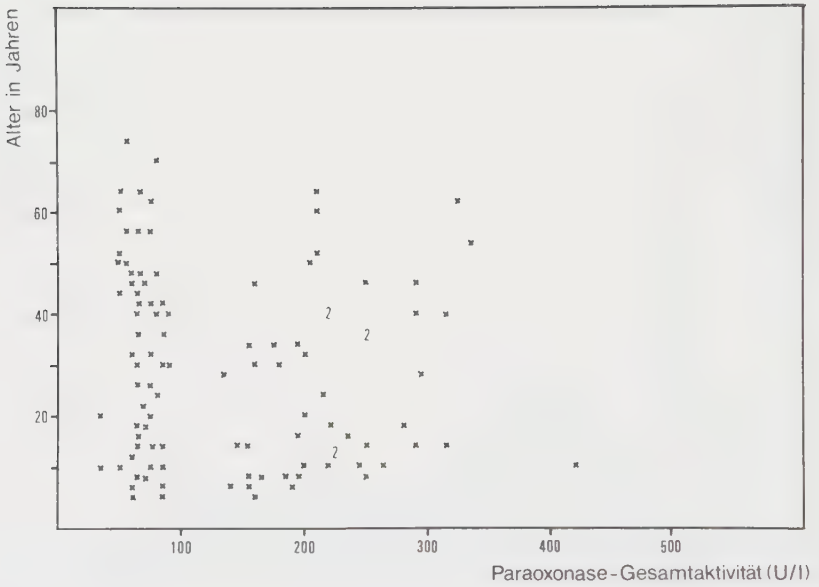


Abb. 36 Korrelationsdiagramm Alter/Enzymaktivität
des gesamten kretischen Kollektivs bei
einem Korrelationskoeffizient ($r = -0,1074$)

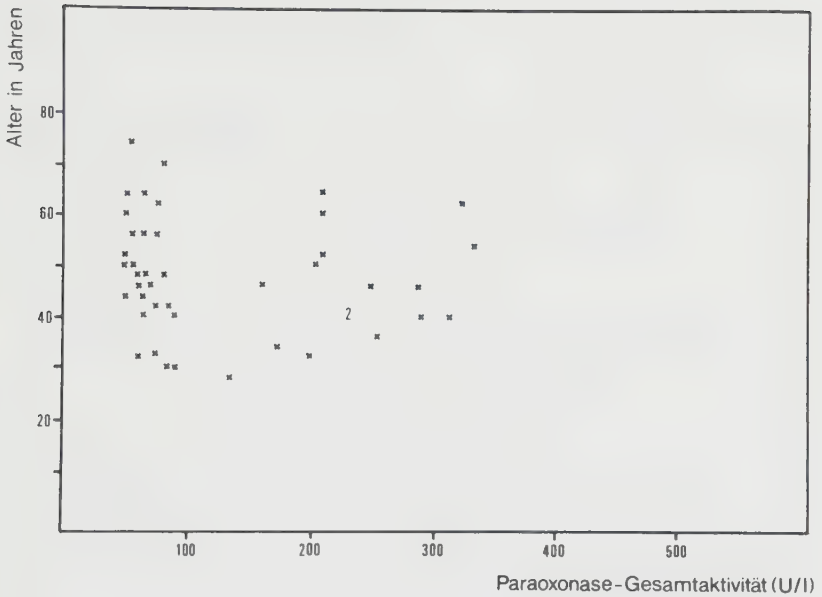


Abb. 37 Korrelationsdiagramm Alter/Paraoxonase-Gesamtaktivität bei 44 Vätern und Müttern bei einem Korrelationskoeffizient ($r = -0,1075$)

c) Das kretische Kollektiv und die intermediäre Vererbung
der Paraoxonase nach der Gen-Kombination des 2-Allele-
Modells

Wie auch Tabelle 12 zeigt, bestätigte sich auch bei dem kretischen Kollektiv eine ähnliche Verteilung der Serumparaoxonase wie in den drei Gruppen des westdeutschen Kollektivs von GELD-MACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter (1973). Mehr als die Hälfte der Probanden hatte dabei eine niedrige Paraoxonase-Aktivität, eine beachtlich große Zahl zeigte mittlere Werte, und nur bei 3 Personen traten hohe Werte auf.

Die Kodierung der Gene "1" für die niedrige Aktivität und "2" für hohe Aktivität, ergibt die drei Gen-Typen 1-1 für die niedrige, 2-1 für die mittlere und 2-2 für die hohe Aktivität. Dabei entstehen sechs mögliche Typenkombinationen der Elternpaare wie Tabelle 13 zeigt. Von den sechs Kombinationen waren nur vier vertreten, denn es gab kein Elternpaar im Kollektiv mit den Gen-Typen-Kombinationen 2-1 x 2-2 und 2-2 x 2-2. Die Typenverteilung der 66 Kinder entsteht auch nur durch die vier Gen-Kombinationen der Elternpaare.

Tabelle 12: Verteilung und prozentualer Anteil der 110 Probanden auf die drei Paraoxonase-Gruppen

Gruppe/Einteilung		Anzahl der Personen	Prozentualer Anteil der Gruppe
I	"niedrig"	60	54,5
II	"mittel"	47	42,7
III	"hoch"	3	2,8
		110	100 %

Tabelle 13: Aufteilung der 22 Familien nach elterlichen Typenkombinationen und die daraus resultierenden Typen der einzelnen Kinder

Gen-Kombinationen der Eltern	Familie Nr.	K i n d e r			
		1	2	3	4
1-1 und 1-1	1	1-1	1-1	1-1	1-1
	6	1-1	1-1	1-1	
	8	1-1	1-1	1-1	
	11	1-1	1-1	1-1	
	13	1-1	1-1	1-1	
	14	1-1	1-1	1-1	
	15	1-1	1-1	1-1	
	16	1-1	1-1	1-1	
	19	1-1	1-1	1-1	
1-1 und 2-1	2	2-1	2-1	2-1	
	3	2-1	2-1	2-1	
	4	2-1	1-1	2-1	
	7	1-1	2-1	1-1	
	12	1-1	2-1	1-1	
	18	2-1	2-1	2-1	
	21	1-1	2-1	2-1	
1-1 und 2-2	5	2-1	2-1	2-1	
	20	2-1	2-1	2-1	
2-1 und 2-1	9	2-1	2-1	2-2	
	10	2-1	2-1	2-1	
	17	2-1	2-1	2-1	
	22	2-1	2-1	2-1	
2-1 und 2-2	-				
2-2 und 2-2	-				

Tabelle 14

Zusammenfassung aller Ergebnisse der Arbeit

- 7 -

Anzahl der untersuchten Personen		Gesamtkollektiv	Väter + Mütter	Väter	Mütter	Kinder
		110	44	22	22	66
ALTER						
Minimalwert	(Jahre)	4	28	31	28	4
Maximalwert	"	75	75	75	71	43
Durchschnittsalter	"	29,72	48,16	51,10	45,23	17,42
Standardabweichung	"	18,50	11,34	10,54	11,58	10,15
Schiefe der Verteilung		+0,42	+0,32	+0,27	+0,59	+0,79
PARAOXONASE GESAMTAKTIVITÄT						
Minimalwert	(U/l)	30,2	45,1	45,1	47,8	30,2
Maximalwert	"	415,6	331,6	285,4	331,6	415,6
Durchschnittsaktivität	"	135,7	129,1	107,4	150,8	140,0
Standardabweichung	"	87,4	90,8	78,3	98,9	85,5
Schiefe der Verteilung		+0,83	+0,92	+1,20	+0,66	+0,81
CORRELATION VON ALTER UND PARAOXONASE-GESAMTAKTIVITÄT						
Korrelationskoeffizient (r)		-0,1074	-0,1075	-0,2754	+0,1169	-0,0943

V. DISKUSSION

Anhand der Tabelle 11 kann man erkennen, wie sich die Aktivität der Paraoxonase bei den 22 Familien verteilen läßt. Die dabei gesetzten arithmetischen Grenzen, die wie man auch durch die Histogramme ersehen kann, erlauben uns jeden Proband in eine der durch ältere Untersuchungen von GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter (1973) behaupteten drei Gruppen einzuordnen.

Da für die Gesamtuntersuchung die rassische Abstammung des untersuchten Kollektivs von großer Bedeutung ist, mußte durch kranimetrische Untersuchungen von Anthropologen wie POULIANOS (1971) und v.LUSCHAN (1913) auf die Homogenität der heutigen Bevölkerung Kretas innerhalb der Europiden hingewiesen werden. Der ostmediterrane ägäische Typ des Kreters gehört zum europiden Rassenkreis, was uns weiterhin erlaubt, das Kollektiv dieser Arbeit mit den rassisch ähnlichen Kollektiven und denen mit solchen außerhalb des europäischen Kontinents zu vergleichen.

Die Ergebnisse der von GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter in der letzten Zeit weltweit durchgeführten Untersuchungen über Serumparaoxonase hat DIEPGEN (1984) im Rahmen einer statistischen Analyse zur Genetik des Enzyms zusammengefaßt.

Alle e u r o p ä i s c h e n Kollektive lassen den genetisch gesteuerten Polymorohismus bestätigen:

Von den 1636 Europäern gehören der 1. Gruppe mit niedriger Aktivität mehr als die Hälfte der Probanden mit einer relativen Häufigkeit von 50,13 - 57,20 %, der 2. Gruppe mit einer Häufigkeit von 32,45 - 45,59 % und der 3. Gruppe mit einer von 1,7 - 13,4 % an. Wenn man die Werte mit denen der Kreter vergleicht (Tab. 15), wird leicht ersichtlich, daß das kretische Kollektiv dem breiten europäischen angehört.

Tabelle 15 Parallelismus des europäischen und kretischen Kollektivs anhand der Gruppenverteilung

Gruppe/Einteilung		Häufigkeitsverteilung	
		europäisches Kollektiv	in % kretisches Kollektiv
I	"niedrig"	50,13 - 57,20	54,5
II	"mittel"	32,45 - 45,59	42,7
III	"hoch"	1,7 - 13,4	2,8

Eine fast exakte Übereinstimmung bieten die Histogramme des kretischen und des griechischen Kollektivs (Abb. 31 und 39). Die Griechen gehören auch zu den Ostmediterranen, die Ostgriechen sogar zu dem ägäischen Typ der Ostmediterranen wie die Kreter. Das spanische Kollektiv bestehend aus 28 Familien mit 29 Kindern, das russisch mit dem kretischen verwandt ist, da es ja zu den Westmediterranen gehört, bietet auch eine sehr ähnliche 3-Gruppenverteilung der Paraoxonaseaktivität. Derselbe polymorphe Verteilungsmodus kann auch bei den ande-

ren europäischen Gruppen festgestellt werden (siehe Abb. 38 bis 43).

Daß wir Familienkollektive (Kreter, Spanier) mit solchen nicht-verwandter Personen derselben Population vergleichen, ändern wir nichts hinsichtlich der Gruppentrennung, denn nach DIEPGEN (1983) werden bei Iteration der Daten von Familienmitgliedern die Enzymaktivitäten der Kinder nur als stochastisches Außenkriterium berücksichtigt.

Vergleicht man das kretische Kollektiv mit nicht europäischen Kollektiven, die rassisch verschiedenen ethnischen Gruppen angehören, wie z.B. den zwei mongoliden Kollektiven aus Japan (Abb. 46) und Vietnam (Abb. 47) oder mit den zwei afrikanischen aus Nigeria (Abb. 44) und Abessinien (Abb. 45) kann man leicht feststellen (Auswertungen von DIEPGEN, 1983), daß es sich dabei nicht um ein 2-Allele-Modell handelt, obwohl visuell sich eine 3-Gruppen-Verteilung bildet. Hier ist der prozentuale Anteil mit mittlerer Aktivität der größte, bei den Kretern der Anteil mit niedriger Aktivität.

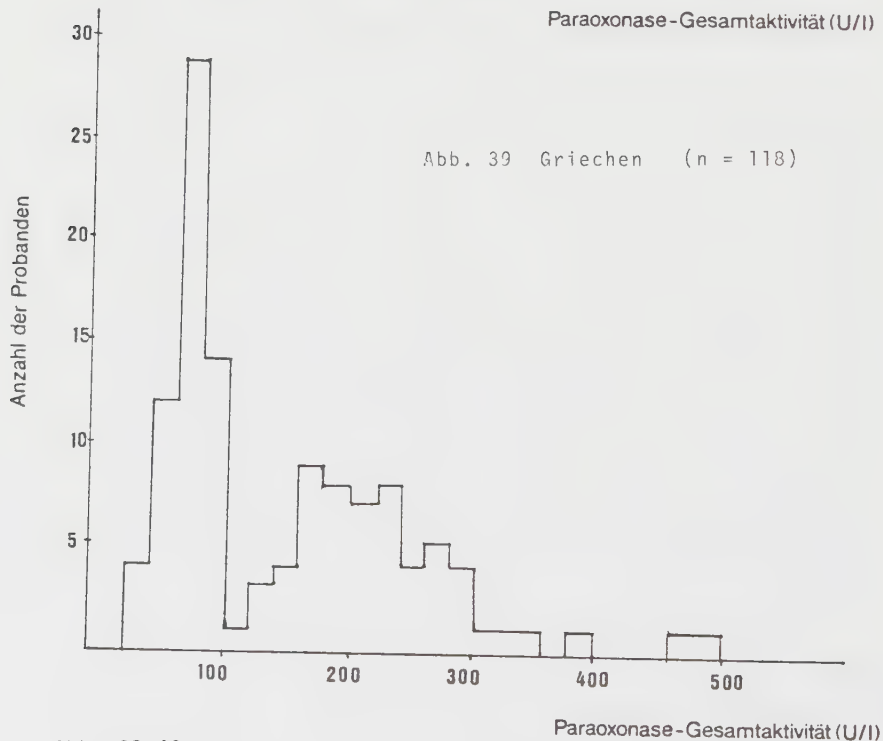
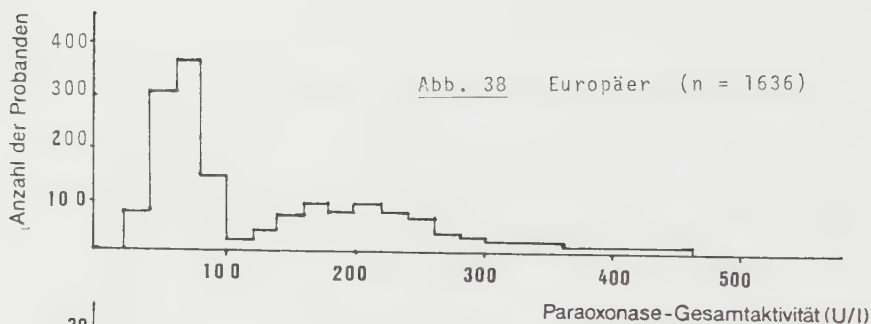
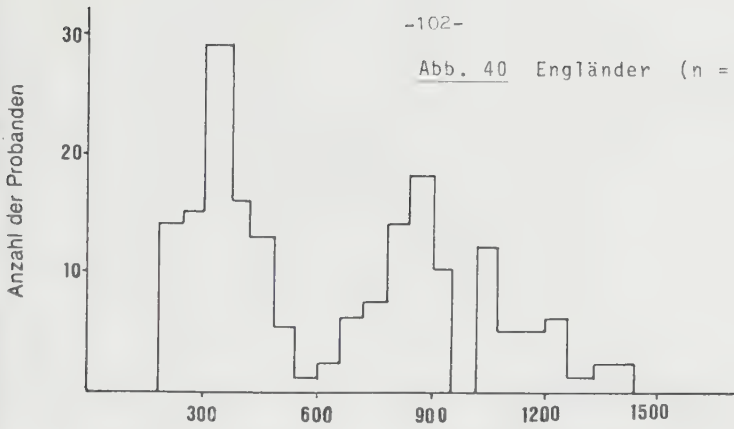


Abb. 38-43

Verteilung der Paraoxonase-Gesamtaktivität bei europäischen Kollektiven

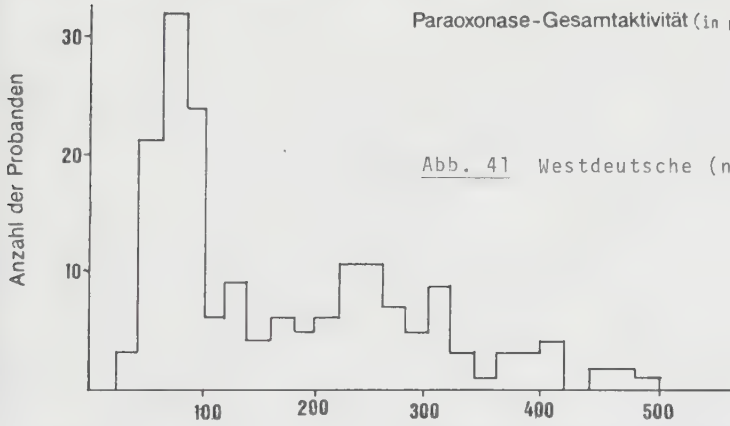
38: Europäisches Kollektiv	1636 Personen (n. DIEPGEN, 1984)
39: Griechisches Kollektiv	118 Personen (n. MÜLLER, i.Vorb.)
40: Britisches Kollektiv	190 Personen (n. PLAYFER, 1976)
41: Westdeutsches Kollektiv	180 Personen (n. DUMBACH, 1976)
42: Schwedisches Kollektiv	208 Personen (n. KLEINECKE 1982)
43: Span. Familienkollektiv	28 Familien m. 29 Kindern (nach MAUSER, 1982)

Abb. 40 Engländer (n = 190)



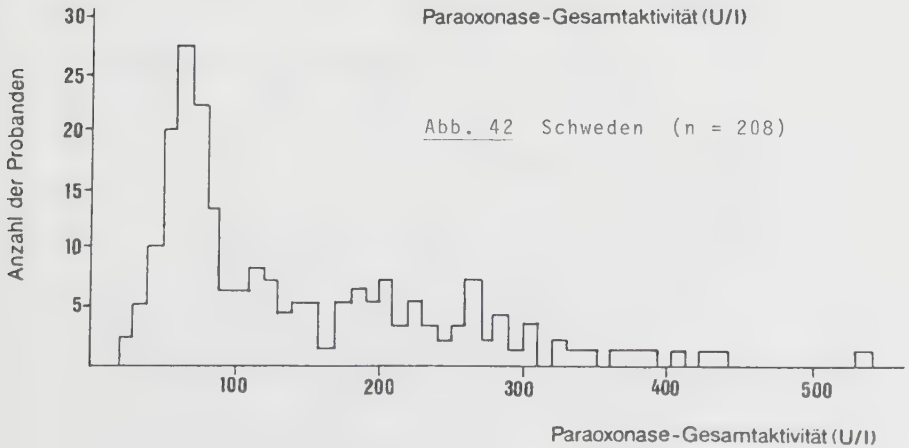
Paraoxonase-Gesamtaktivität (in pmol PNP/l)

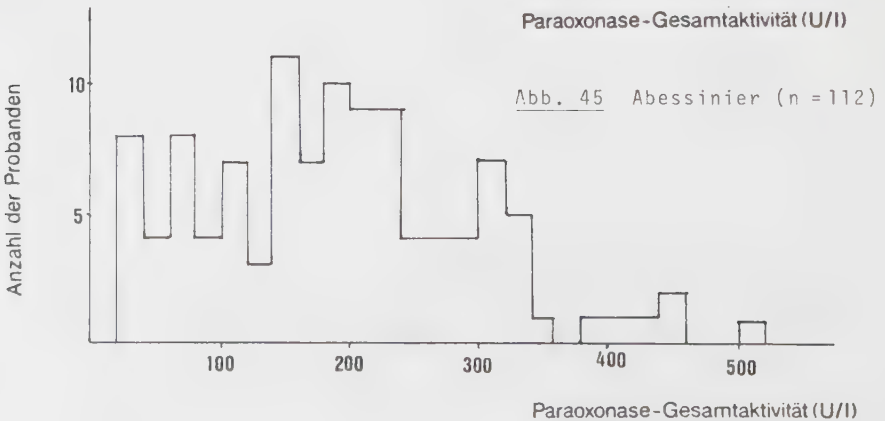
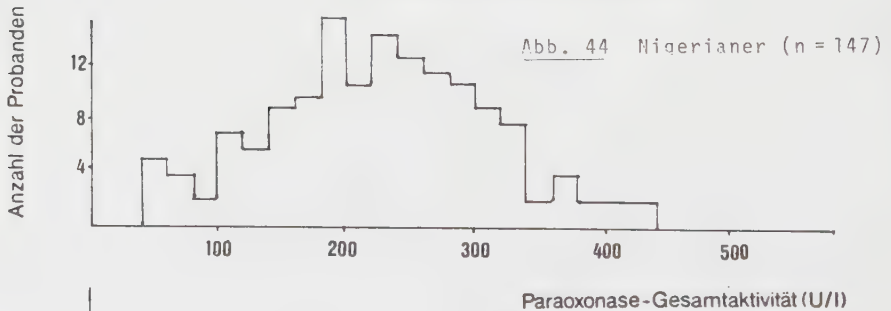
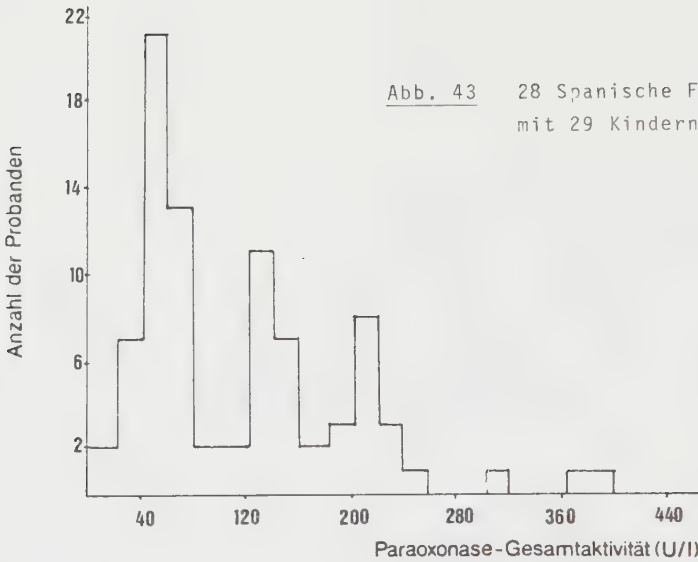
Abb. 41 Westdeutsche (n = 180)

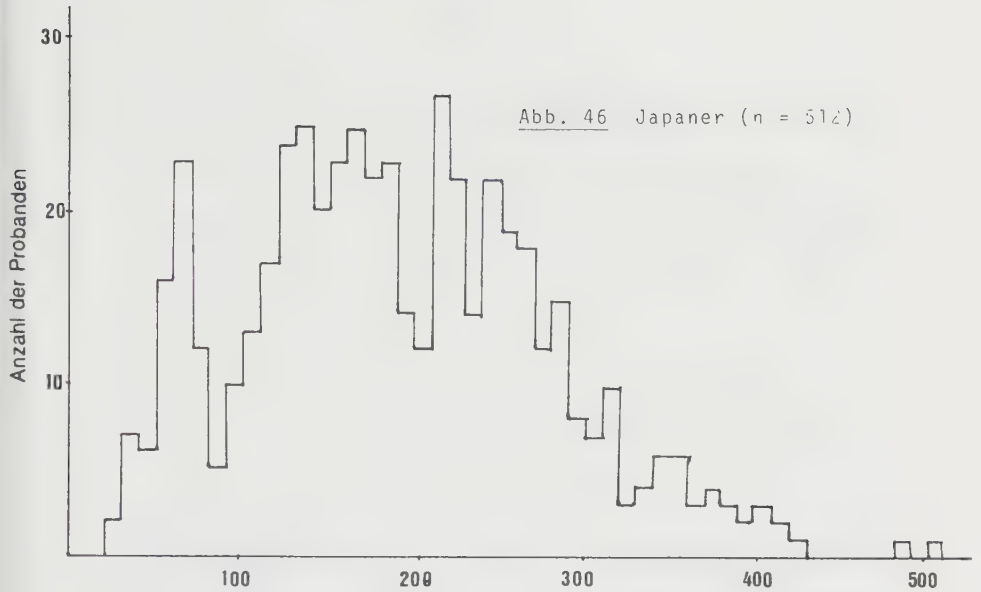


Paraoxonase-Gesamtaktivität (U/l)

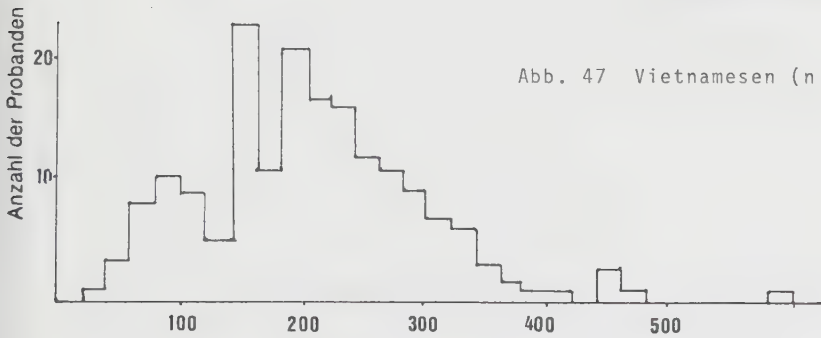
Abb. 42 Schweden (n = 208)







Paraoxonase-Gesamtaktivität (U/l)



Paraoxonase-Gesamtaktivität (U/l)

Abb. 44-47: Verteilung der Paraoxonase-Gesamtaktivität bei nicht-europäischen Kollektiven

- | | |
|-----------------|-----------------------------------|
| 44: Nigerianer | 147 Personen (n. DIEPGEN, 1984) |
| 45: Abessinier | 122 Personen (n. DIEPGEN, 1984) |
| 46: Japaner | 512 Personen (n. OMURO, 1980) |
| 47: Vietnamesen | 181 Personen (n. OBERBAUER, 1983) |

Was die Korrelation zwischen Alter und Paraoxonase-Gesamtaktivität betrifft, kann durch die Korrelationsdiagramme der Abbildungen 36 bis 37 gezeigt werden. Es gibt keinerlei korrelierende Beziehung zwischen Alter und Verteilung der Enzymaktivität. Es läßt sich einfach zeigen, daß die Hälfte des Kollektivs, d.h. 55 Personen verschiedenen Alters und Geschlechts eine durchschnittliche Aktivität von 60 - 70 U/l aufweisen (Abb. 36). Dasselbe gilt auch für 27 von 44 Eltern als eigenes Kollektiv nichtverwandter Personen. Die Korrelationskoeffizienten der Tabelle 14 erlauben keine negative (bei Müttern positive) lineare Korrelation zwischen Alter und Paraoxonase-Gesamtaktivität, d.h. eine mit steigendem Alter einhergehende Abnahme (bei den Müttern Zunahme) der Enzymaktivität ist bei der kretischen Bevölkerung nicht zu finden.

Die Auswertung der Ergebnisse hat gezeigt, daß auch für die Kreter das polymorphe 3-Gruppen-Modell, welches GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und Mitarbeiter (1973) annahmen, seine Gültigkeit hat. Ob es sich dabei auch um einen Geschlechtsdimorphismus handelt, konnte ich durch die Werte meines Kollektivs nicht nachweisen. Tatsächlich kann man durch die Tabelle 11 leicht erkennen, daß bei zwei Drittel aller Familien (14 von 22), die Mutter eine höhere Aktivität zeigt als der Vater (Tab. 16).

Bei den jeweils drei Kindern jeder Familie (ausgenommen eine Familie mit 2 Kindern und eine mit 4 Kindern) kann geschlechtlich kein dimorphes Bild bei der Aktivitätsverteilung beobachtet werden. Einmal haben die Jungen und einmal die Mädchen

höhere Aktivitätswerte, und nur bei der Familie Nr. 14, konnte ein Junge den gleichen Paraaxonasewert nachweisen wie seine Schwester. Wir haben also keine Indizien hier einen Geschlechtsdimorphismus zu postulieren. Es wird aber einfach die Annahme weiter gestützt, daß das Paraaxonase-Gen auf einem autosomalem Locus liegt.

Tabelle 16: Einteilung der 22 Elternpaare anhand des (aktivitätsgemäß) dominierenden Elternteils und des Gruppenunterschiedes

Paraaxonase-Gesamtaktivität: Mütter > Väter		Paraaxonase-Gesamtaktivität Mütter < Väter	
Gruppenunterschied a=dieselbe Gruppe b=eine Gruppe Unterschied c=zwei Gruppen Unterschied		Gruppenunterschied a=dieselbe Gruppe b=eine Gruppe Unterschied c=zwei Gruppen Unterschied	
Fam. Nr.:		Fam. Nr.:	
1	a	8	a
6	a	9	a
10	a	11	a
13	a	14	a
15	a	16	a
17	a	22	a
19	a		
2	b		
3	b	18	b
4	b	22	b
7	b		
12	b		
5	c		
20	c		

Die Auswertung der vorliegenden Untersuchungen mit Familien von Kreta haben ohne weiteres die Meinung der Erlanger Arbeitsgruppe bestätigt, daß auch hier der genetisch bedingte Polymorphismus der Serumparaoxonase einem 2-Allele-Modell folgt.

Die Familien 1, 6, 8, 11, 13, 14, 15, 16, 19, in welchen beide Eltern die Gentypen-Kombination 1-1 und 1-1 der niedrigen Gruppe besitzen, vererben bei allen 27 Kindern intermediär den gleichen Genotyp 1-1. Alle Kinder weisen eine Paraoxonaseaktivität auf, die der ersten Gruppe angehört (Tab. 13).

Gehört ein Elternteil der Gruppe mit niedriger Aktivität und das andere der mittlerer Aktivität an, wie bei den Familien 2, 3, 4, 7, 12, 18, 21, können die Kinder sowohl "niedrig" (6 Kinder) als auch "mittel" (15 Kinder) sein.

Waren beide Eltern homozygot und zwar der eine "niedrig (1-1)" und der andere "hoch" dann zeigten alle Kinder auf der Basis einer intermediären Vererbung die heterozygote Gen-Kombination (2-1) wie bei den Familien 5 und 20 mit den sechs Kindern. Das entspricht auch der Mendel'schen Uniformitätsregel die besagt, daß die erste Filialgeneration "reinrassiger" Eltern immer gleichartig ist.

Bei den Familien 9, 10, 17, 22, wo beide Eltern heterozygot sind (2-1), haben alle 11 Kinder den heterozygoten Genotyp (2-1) und nur ein Kind der Familie 9 hat den Typ (2-2).

Nach der Mendel'schen Regel spaltet sich die Filialgeneration heterozygoter Elternpaare immer im Verhältnis 1 : 2 : 1

oder 25 % : 50 % : 25 %, wobei eine Hälfte heterozygot und die andere Hälfte homozygot ist. Unsere Ergebnisse zeigen eine Relation von 91,7 % heterozygot (2-1) und 8,3 % homozygot (2-2), denn es fehlt der Genotyp (1-1). Mehr Familien mit Heterozygoten bei den Eltern hätten wahrscheinlich die ideale prozentuale Verteilung nach Mendel gezeigt.

Bei der Beurteilung früherer Arbeiten von GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und Mitarbeiter (1973) und den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, scheint der Polymorphismus der menschlichen Paraoxonase genetisch tatsächlich einem intermediärem Erbgang zu folgen und zwar auf der Basis eines 2-Allele-Systems. Doch müssen noch weitere Familienuntersuchungen durchgeführt werden, da bei dem untersuchten Kollektiv die Genotypen-Kombination (2-1 x 2-2) und wegen der Seltenheit der höheren Aktivität die Paarung (2-2 x 2-2) fehlt.

Der Versuch, bei diesem 2-Allele-Modell-Polymorphismus eine Korrelation zu finden, zwischen Elternteil mit hoher bzw. niedriger Aktivität und gleichgeschlechtlichem bzw. nicht-gleichgeschlechtlichem Kind hat keinen Zusammenhang ergeben.

Wenn man die prozentuale Verteilung der Kreter zu den drei Paraoxonase-Aktivitätsgruppen betrachtet (Tab. 12), sieht man, daß über die Hälfte der Probanden (54,5 %) empfindlicher sein könnten gegenüber einer Vergiftung mit Parathion. Das ist eine beträchtlich große Zahl wenn man bedenkt, daß 93 % der Kreter haupt- oder nebenberuflich Landwirt-

schaft betreibt, da von den 97.900 Familienvorständen, nach der Volkszählung von 1971 (VUIDASKIS, 1977), nur 450 in keiner Form in der Landwirtschaft tätig sind. Das heißt also, daß 93 % der Bevölkerung Kretas im Prinzip in einer täglichen Exposition zu Parathion stehen das als Insektizid und zum Pflanzenschutz breite Verwendung findet. Mir persönlich sind Fälle aus Charakas und Umgebung bekannt, bei denen sich Bauern beim Besprühen von Olivenbäumen und Weinbergen per inhalationem schwer vergiftet haben und den langen Weg bis zur nächsten toxikologischen Station in Heraklion nicht überstanden.

Aus dem nächsten Dorf mußte ein junger Mann unter grausamen Schmerzen sterben, da er aus Liebeskummer das von seinem Vater zum Besprühen des Gemüsegartens versteckte Parathion zu sich nahm, indem er eine enorme Menge in einem Glas auflöste und trank.

Es ist von lebensnotwendiger Bedeutung die kretische Landbevölkerung über die gesundheitlichen Schäden der jeweils benutzten Parathionpräparate aufzuklären und dies durch das Gesundheitsministerium vornehmen zu lassen. Die Bauern müssen beim Besprühen eine Schutzkleidung tragen und jedes Krankenhaus muß in der Lage sein, bei einer Notsituation die entsprechenden Antidote bereitzustellen. Es muß außerdem verhindert werden, daß Kinder Zugang zum Gift haben, da selbst eine viel kleinere Dosis die gleiche Symptomatik und schlimme gesundheitliche Folgen wie bei den Erwachsenen haben kann.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Das von SCHRADER (1944) gefundene und als Insektizid und Pflanzenschutzmittel Verwendung findende Parathion (E 605), erwies sich für die forensische Medizin als wichtiges giftiges Präparat, das durch irreversible Hemmung der Cholinesterase wirkt und tödliche Lähmungserscheinungen verursacht.

Es gibt zwei verschiedene Enzyme im menschlichen Serum die Paraoxon hydrolysieren können. Das erste ist EDTA-stabil und zeigt bei allen Populationen eine normale Verteilung. Das zweite, EDTA-hemmbar Enzym, zeigt einen Polymorphismus der genetisch determiniert ist und nach einem 2-Allele-Modell der Hardy-Weinberg-Regel intermediär vererbt wird (GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter 1973).

Die bisher von der Erlanger Arbeitsgruppe untersuchte europäische Kollektive, deren Ergebnisse DIEPGEN (1984) aufgrund einer statistischen Analyse zur Genetik der Paraoxonase zusammenfaßte, haben die Annahme der von GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter (1973) behaupteten 2-Allele-Modell weiterhin bestätigt. Die Untersuchung des kretischen Kollektivs sollte deswegen prüfen, ob der intermediäre Erbgang der zwei Paraoxonase-Gene für niedrige und hohe Aktivität auch bei diesem Kollektiv eine Gültigkeit hat. Zuerst sollten aber die Kreter rassisch dargestellt werden. Craniometrische Untersuchungen an minoischen (ca. 2500 J.

vor Chr.) und rezenten Schädeln sowie modernen anthropometrischen Untersuchungen an lebenden Kretern (v. LUSCHAN 1913, SCHIFF 1913, POULIANOS 1971, XIROTIRIS 1979) haben gezeigt, daß die Bevölkerung Kretas einheitlicher Herkunft sein könnte, durch die Bildung des geographischen Isolates homogen blieb und einen eigenen anthropologischen Typ bildete, nämlich den ägäischen, der Ostmediterraneanen zu dem auch die Ostgriechen, Südbulgaren, Thraker, die Bewohner der Westküste Kleinasiens und die Insulaner der Ägäis, gehören. Die ostmediterrane Unterrasse gehört weiterhin zu der Rasse der Mediterraneanen, die dem Rassenkreis der Europiden eingegliedert wird (v. EICKSTEDT 1934).

Die spektrophotometrisch (nach KRISCH 1968) untersuchten 110 Seren von 22 Familien meiner Heimatinsel Kreta haben gezeigt:

1. Bei der Verteilung der Paraoxonase-Aktivitätswerte läßt sich ein Polymorphismus feststellen, doch kein Geschlechtsdimorphismus.
2. Dieser 3-Gruppen-Polymorphismus der Paraoxonaseaktivität bei den Kretern hat eine enge Beziehung zu der Zugehörigkeit innerhalb des europiden Rassenkreises.
3. Die Annahme von GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und Mitarbeitern (1973), daß die menschliche Serumparaoxonase-Aktivität auf der Basis eines 2-Allele-Modells intermediär vererbt wird, wurde auch bei dem kretischen Kollektiv ohne weiteres bestätigt.
4. Es besteht keine Korrelation zwischen Alter und Paraoxon-

aseaktivität des menschlichen Serums. Keine Korrelation läßt sich auch feststellen zwischen "hohem" oder "niedrigem" Elternteil und gleichgeschlechtlichem bzw. nichtgleichgeschlechtlichem Kind.

Die Auswertung der Untersuchten hat gezeigt, daß 54,5 % der kretischen Bevölkerung gegen eine Vergiftung mit Parathion empfindlicher reagiert. Da das Gift bei ihnen als Insektizid und zum Pflanzenschutz Verwendung findet, wäre eine richtige Aufklärung durch das Gesundheitsministerium lebensnotwendig, denn die kretische Bevölkerung ist zu 93 % in der Landwirtschaft tätig. Die richtigen Schutzmaßnahmen und die Bereitstellung der entsprechenden Antidote würde die Bevölkerung vor lebensbedrohenden Vergiftungssituationen schützen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALDRIDGE W.N.:

Serumesterases: 1. Two types of esterase (Aa.β) hydrolysing p-nitrophenol acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination.

Biochem. J. 53, 110 (1953a)

2. ALDRIDGE W.N.:

Serumesterases: 2. An enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera.

Biochem. J. 53, 117 (1953)

3. ALTROCK Th.:

Einfluß von 4-(Hydroxymercuri)-benzoesaurem Natriumsalz auf die hydrolytische und enzymatische Spaltung von Paraoxon.

Dissertation, Erlangen 1982

4. AUGUSTINSSON K.B., NACHMANSON A.:

Distinction between acetylcholine esterase and other choline ester splitting enzymes.

Science 110, 98 (1949)

5. AUGUSTINSSON K.B.:

Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Cholinesterasen und ihre Bedeutung für Pharmakologie und Toxikologie.

Arzneimittel-Forsch. 4, 242 (1954)

6. AUGUSTINSSON K.B., HENRICSON B.:

Stress-induced alterations in arylesterase activity in the rat.

Biochem. Pharmacol. 18, 21 (1969)

7. AVERELL P.R., NORRIS M.V.:
Estimation of small amounts of 0,0-diethyl-0-p-nitro-phenyl-thiophosphate.
Analyt. Chem. 20, 753 (1948)
8. BARNES J.M.:
Toxicité pour l'homme de certains pesticides.
Organis. mon. Santé, Genève 1954
9. BRAUNMILLER F.:
Untersuchungen über eine genetische Koppelung zwischen der Paraoxonase-Aktivität im Serum und dem Faktor "Rhesus-pos" (D) an 153 Versuchspersonen.
Dissertation, Erlangen 1975
10. DAUNDERER M.:
Akute Intoxikationen. Hausärztliche und klinische Therapie.
Urban & Schwarzenberg, München 1980
11. DIEPGEN Th.:
Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen Serum-Paraoxonase bei verschiedenen ethnischen Gruppen
Dissertation, Erlangen 1984
12. DIGGLE W.M., GAGE J.C.:
Cholinesterase inhibition by Parathion in vivo.
Nature (Lond.) 168, 998 (1951b)
13. DUMBACH J.:
Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen Serumparaoxonase (EC 3.1.1.2).
Dissertation, Erlangen 1976
14. EICKEN von S.:
Zur Ausscheidung von p-Nitrophenol im Urin nach Einwirkung von Pflanzenschutzmittel "E 605".
Angew. Chem. 66, 551 (1954)

15. EICKSTEDT von E.:
Rassenkunde der Menschheit.
Enke-Verlag, Stuttgart 1934
16. EICKSTEDT von E.:
Die Forschung am Menschen. 3. Teil.
Enke-Verlag, Stuttgart 1937
17. ENZYME NOMENCLATURE:
Recommandation (1978) of the Nomenclature Comitee
of the International Union of Biochemistry.
Acad. Press, New York 1978
18. ERDMANN W.D., LENDLE L.:
Vergiftungen mit esteraseblockierenden Insektiziden
aus der Gruppe der organischen Phosphorsäure-Ester
(E 605 und Verwandte).
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 10, 104 (1958)
19. ERDÖS E.G., DEBAY C.R., WESTERMANN M.P.:
Arylesterases in blood: Effect of calcium and
inhibitors.
Biochem. Pharmacol. 5, 173 (1960)
20. ERDÖS E.G., BOGGS L.E.:
Hydrolysis of Paraoxon in mammalian blood.
Nature (Lond.) 190, 716 (1961)
21. FAURE P.:
Kreta. Das Leben im Reiche des Minos.
Reclam-Verlag, Stuttgart 1976
22. FRETWURST F., NAEVE W.:
Beitrag zum Nachweis des E 605 im Leichenmaterial.
Arch. Toxikol. 15, 185 (1955)

23. FORTH W., HENSCHLER D., RUMMEL.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliogr. Institut, Mannheim 1977
24. FRIEDBERG K.D., ERDMANN W.D.:
Spontane Reaktivierung der durch Alkylphosphate
(Paraoxon, Systox, Isosystox) blockierten Cholin-
esterase in vitro.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.Path. u. Pharm. 237, 1 (1959)
25. GALLAS K.:
Kreta. Kunst aus 5 Jahrtausenden: Minoische Paläste.
Byzantinische Kirchen. Venezianische Kastelle.
DuMont Buchverlag, Köln 1977
26. GELDMACHER-v.MALLINCKRODT M., URBACH H.J., KITTEL H.,
LINDORF H.H.:
Zur Messung der in vivo- und in vitro-Reaktivierbar-
keit alkylphosphatvergifteter Serumcholinesterase
durch 2 PAM und Toxogonin mit verschiedenen Substraten.
Z. klin. Chem. und klin. Biochem. 7, 480 (1969a)
27. GELDMACHER-v.MALLINCKRODT M., RABAST U., LINDORF H.H.:
Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum-Cholin-
esterase mit E 600 (0,0-Diäthyl-0-(p-nitrophenyl)-
phosphat.
Arch. Toxikol. 25, 223 (1969)
28. GELDMACHER-v.MALLINCKRODT M., BAUMGARTNER W., PETENYI M.,
BURGIS H., LINDORF H.H., METZNER H.:
Korrelation zwischen der unterschiedlichen Vergiftbar-
keit der Serumcholinesterase durch E 600 und der Akti-
vität des E 600-spaltenden Enzym-Systems in menschi-
chen Seren.
Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 217 (1972)

29. GELDMACHER-v.MALLINCKRODT M., LINDORF H.H., PETENYI M.,
FLÜGEL M., FISCHER T., HILLER T.:
Genetisch dterminierter Polymorphismus der menschli-
chen Serumpaaxonase (E.C. 3.1.1.2).
Humangenetik 17, 331 (1973)
30. GELDMACHER-v.MALLINCKRODT M., PETENYI M., FLÜGEL M.,
BURGIS H., DIETZEL B., METZNER H., NIRSCHL H., RENNER O.:
Zur Spezifität der menschlichen Serum-Paraoxonase.
Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 354, 337 (1973)
31. GELDMACHER-v.MALLINCKRODT M., HOMMEL G., DUMBACH J.:
On the genetics of the human serum paraoxonase
(EC 3.1.1.2).
Hum. Genet. 50, 313 (1979)
32. GLOWATZKI G.:
Die Rassen der Menschheit.
Kosmos-Bibliothek, Stuttgart 1976
33. HARTIG W.:
Untersuchungen über die Aktivität der menschlichen
Serum-Paraoxonase nach körperlicher Belastung.
Dissertation, Erlangen 1974
34. HARTL W.:
Untersuchungen über den Einfluß steigender Ca^{2+} -Kon-
zentrationen im menschlichen Serum auf die Aktivität
der Serum-Paraoxonase.
Dissertation, Erlangen 1979
35. HECHTEL R.:
Die Hemmung der menschlichen Serum-Paraoxonase
durch EDTA.
Dissertation, Erlangen 1980

36. HOLMSTEDT B., LUNDIN S.J., SKOGLUND C.R.:
Different sensitivity of fore- and hindleg muscles
to the action of a cholinesterase inhibitor.
Acta physiol. scand. 29, Suppl. 106, 428 (1953)
37. HOMER:
Odyssee Rhapsodie 19.
Zit. in Gallas K.
38. HOMMEL G., DUHME C., DIEPGEN Th.:
GENITER. Computerprogramm zur Iteration polymorpher
Enzymaktivitätsverteilungen.
Erlangen 1980
39. HUBERT W.:
Grundriß der Anthropologie. Moderne Biologie.
BLV-Verlag, München 1970
40. KLEINECKE R.:
Erste Untersuchungen zur Verteilung der Gesamt-
aktivität der Serumparaoxonase bei Schweden.
Dissertation, Erlangen 1982
41. KRISCH K.:
Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenyl-
phosphat (E 600) durch menschliches Serum.
Klin. Chem. Klin. Biochem. 6, 41 (1968)
42. KÜTTLER Th.:
Antwortkatalog Pharmakologie und Toxikologie.
Jungjohann Verlag, Heidelberg 1978
43. KUSCHINSKY G., LÜLLMANN H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1978

44. KUSS S.E.:
Die paläolithische osteokeratische "Kultur" der
Insel Kreta (Griechenland).
Ber. Naturf. Ges. Freiburg i.Br. 59, 137 (1969)

45. LUSCHAN von F.:
Beiträge zur Anthropologie von Kreta.
Zeitschr. f. Ethnologie 45, 307 (1913)

46. MAIN A.R.:
The purification of the enzyme hydrolysing diethyl-
-p-nitrophenyl-phosphate (Paraoxon) in sheep serum.
Biochem. J. 74, 10 (1960a)

47. MAIN A.R.:
The differentiation of the A-type esterase in
sheep serum.
Biochem. J. 75, 188 (1960b)

48. MALLACH H.J.:
Über Symptomatologie, Pharmakologie und Therapie der
Vergiftungen mit Phosphorsäureestern (E 605 u.a.).
Med. Wschr. 81, 647 (1956)

49. MARESCH W.:
Zur Diagnostik der E 605-Vergiftung.
Wien. Klin. Wschr. 669 (1956)

50. MARESCH W.:
Die Vergiftung durch Phosphorsäureester (E 605,
Parathion, Thiophos).
Arch. Toxikol. 16, 285 (1957)

51. MAUSER W.:
Untersuchungen der Paraoxonaktivität bei 28
spanischen Familien.
Dissertation, Erlangen 1982

52. MEI-LAN-LIE:
Einfluß von Natriumoxalat auf die hydrolytische und
enzymatische Spaltung von Paraoxon.
Dissertation, Erlangen 1979
53. MOESCHLIN S.:
Klinik und Therapie der Vergiftungen.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1980
54. MOUNTER L.A., WHITTAKER V.P.:
The hydrolysis of esters of phenol by cholinesterases.
Biochem. J. 103, 183 (1953)
55. MUELLER B.:
Gerichtliche Medizin.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg New York 1975
56. MÜLLER H.:
Paraoxonase-Polymorphismus in Griechenland.
Dissertation in Vorbereitung
57. NENNER M., ERDMANN W.D.:
Toxogonin - ein Katalysator der Esterhydrolyse.
Dtsch. Med. Wschr. 94, 504 (1969)
58. OBERBAUER J.:
Untersuchung zur Verteilung der Paraoxonase-
Aktivität bei 181 nichtverwandten Vietnamesen.
Dissertation, Erlangen 1983
59. OMURO U.:
Serum-Paraoxonase-Polymorphismus in Japan.
Dissertation, Erlangen 1980

60. PLAYFER J.R., ECE L.C., BULLEN M.E., EVANS A.P.:
Genetic polymorphism and interethnic variability
of plasma paraoxonase activity.
J. Medical Genetics 13, 337 (1976)
61. POORE R.E., NEAL R.A.:
Evidence for extrahepatic metabolism of Parathion.
Toxicol. App. Pharmacol. 23, 759 (1972)
62. POULIANOS A.N.:
"Anthropologhitcheskii Sostar Narodov na territorii
mezdu Egheiskim Morem "Dounaen". Resumés des Communi-
cations, Ethnographie et Arts.
Congrès International des Etudes Balkaniques,
Sofia 1966, S. 59.
63. POULIANOS A.N.:
I Katagogi ton Kriton. Anthropologigi Erevna sto
nisi tis leventias.
Bibliothiki Anthropologigis Eterias No. 1, Athen 1971
64. PRIBILLA O.:
Vergiftungen mit (0,0-Diäthyl-0, p-nitrophenyl-thio-
phosphorsäure-ester
Arch. Toxikol. 15, 211 (1954/55)
65. PROKOP O., GÖHLER A.:
Forensische Medizin.
Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart 1976
66. QUECKE K.:
Das Präparat E 605. Eine zusammenfassende Darstellung.
Dustrie-Verlag, Remscheid-Lennep 1954
67. SALLER K.:
Leitfaden der Anthropologie.
Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart 1934

68. SCHAUMANN W.:
Beziehungen zwischen den peripheren und zentralen
Wirkungen von Cholinesterase-Hemmern und der In-
aktivierung der Cholinesterase.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmacol.
239, 96 (1960)
69. SCHAUMANN W.:
Vergleiche zwischen der Wirksamkeit von Cholinester-
asehemmern in vitro und in vivo.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmacol.
239, 126 (1969)
70. SCHIFF F.:
Beitrag zur Anthropologie von Kreta. Die Eparchie
Pyrgiotissa.
Z. f. Ethnologie 46, 307 (1913)
71. SCHMIDT G.:
Toxikologische Erfahrungen bei E 605-Vergiftungen.
Arch. Toxikol. 15, 361 (1954/55)
72. SCHRADER G.:
Die Entwicklung neuer insektizider Phosphorsäureester.
Chemie-Verlag, Weinheim 1963
73. SCHWARZFISCHER A.:
Untersuchungen zur Korrelation der Cholinesterase-
Ausgangsaktivität des menschlichen Serums und der
Restaktivität nach Vergiftung mit E 600.
Dissertation, Erlangen 1975
74. SCHWERD W., SCHMIDT G.:
Einfache Schnellreaktion im Blut zum Nachweis von
Vergiftungen mit dem Schädlingsbekämpfungsmittel E 605.
Dtsch. med. Wschr. 77, 372 (1952)

83. WEINIG E., SCHMITT H., SCHMIDT G.:
Zum Beweiswert der Reaktion von AVERELL und NORIS
beim Nachweis von E 605.
Arch. Toxikol. 15, 423 (1955)
84. WILSON I.B.:
Acetylcholinesterase. XI. Reversibility of tetra-
ethyl-pyrophosphate inhibition.
J. Biol. Chem. 190, 111 (1951a)
85. WILSON I.B.:
Mechanism of hydrolysis. II. New evidence for an
acylated enzyme as intermediate.
Biochim. Biophys. Acta 7, 520 (1951b)
86. WILSON I.B.:
The mechanism of enzyme hydrolysis studied with acetyl-
cholinesterase
John Hopkins Press, Baltimore 1954
87. WIRTH W.:
Zur Pharmakologie der Phosphorsäureester. Diäthyl-
-p-nitrophenyl-phosphat ("Mintacol").
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmakol.
207, 547 (1949)
88. XIROTIRIS N.:
Rassengeschichte von Griechenland. Aus Rassengeschichte
der Menschheit. IV. Europa: Ungarn, Rumänien, Bulgarien,
Jugoslawien, Albanien, Griechenland.
Oldenburg-Verlag, München 1979

89. ZECH R. ZÜRCHER K.:

Organophosphate splitting serum enzymes in different mammals.

Comp. Biochem. Physiol. B 48, 427 (1974)

90. ZIMMER R.:

Untersuchungen über einen Zusammenhang zwischen der Paraoxonase-Aktivität des menschlichen Serums und der Blutgruppe A.

Dissertation, Erlangen 1975

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr.H.-B. Wuermeling, Vorstand des Instituts für Gerichtsmedizin an der Universität Erlangen-Nürnberg, recht herzlich für die Übernahme des Korreferates danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr.Dr.Geldmacher von Mallinckrodt für die Überlassung dieses Themas, ihre ungewöhnlich große Hilfsbereitschaft und für den zu jeder Zeit freundlich erteilten Rat.

Für die großzügige Bereitstellung der Familienprobanden in Diavaide, darf ich meinem Freund Priv.-Doz.Dr.med.Michael Chulakis vom Children-Hospital "Aghia-Sophia" in Athen, meinen besten Dank aussprechen.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei allen Familien meines Heimatdorfes Charakas, für ihren Beitrag zur Durchführung meiner Untersuchungen.

Mein Dank gilt auch Frau Bocklage und Herrn Opitz für die graphische Arbeit und Abbildungen dieses Bandes.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 27.04.1954 als einziges Kind von Ioannis und Theodosia Stavoulakis (geb.Minadaki) in Charakas/Kreta Griechenland geboren.

Von 1961-1967 besuchte ich in Charakas die Volksschule und schrieb mich anschließend an dem dortigen Gymnasium für eine humanistische Ausbildung ein.

Nach meinem Abitur zog ich zu meinen Eltern nach München, die bereits seit 1965 dort lebten und besuchte dort an der Ludwig-Maximilian-Universität einen Intensivkurs für die deutsche Sprache.

Anschließend besuchte ich das zweisemestrige Studienkolleg in München.

Nach der Abschlußprüfung studierte ich 1976-1983 Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.

Meine ärztliche Prüfung bestand ich am 2.5.1983.

Die Approbation erwarb ich am 13.6.1983.

In den letzten zwei Jahren konnte ich im Rahmen meiner Tätigkeiten als Tutor von seite der Universität Erlangen-Nürnberg auch hinsichtlich Physikumsvorbereitung vielen Studenten helfen.

Seit 1.10.1983 studiere ich Philosophie, Psychologie und Soziologie an der Universität Erlangen-Nürnberg.

Zur Zeit arbeite ich als Gastarzt in der Medizinischen Klinik des Waldkrankenhauses St. Marien in Erlangen.

COPY-SHOP

Pfarrstraße 9
8520 Erlangen Tel. 28525